INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE IASI
DISCIPLINA DE FIZIOPATOLOGIE

Prof.Dr.Doc.A.ŞNEER

LUCRĂRI PRACTICE DE

FIZIOPATOLOGIE

EDIŢIA a-II-a

ÎN COLABORARE CU :

Sef lucrări dr. MIRA LAZESCU
Sef lucrări dr. VERONICA COLEV
Asistent dr. STELA GOŢIA

litografia
IMF
1979

INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE IASI
DISCIPLINA DE FIZIOPATOLOGIE
Prof.Dr.Doc. A.Sneer

L U C R A R I P R A C T I C E
de
F I Z I O P A T O L O G I E

Sub redacţia
Prof.Dr.Doc. A.Sneer

în colaborare cu :

Sef lucrări dr.Mira Lăzescu, şef lucrări dr.Veronica Colev,
asistent dr.Stela Goţia

-1979-

CUVINT INAINTE

(la ediţia II-a)

Apariţia celei de a II-a ediţii a caietului de lucrări practice răspunde nevoii unei mai bune şi complete pregătiri a studenţilor.

Structurat pe principiile şi coordonatele primului nostru caiet, la elaborarea acestei noi ediţii am fructificat experienţa cîştigată şi am ţinut cont de numeroasele date noi care s-au acumulat de la apariţia ediţiei precedente.

Cu foarte puţine excepţii, toate capitolele au suferit transformări menite nu numai să actualizeze metodica şi interpretarea probelor de explorare funcţională, dar prin tabelele şi figurile noi, sperăm să contribuie la o mai bună şi logică înţelegere a lor.

S-a respectat programa analitică actuală, dar am considerat util pe baza experienţei proprii să păstrăm şi în prezentul caiet unele capitole necesare înţelegerii problemelor bolii şi reactivităţii organismului unele modelări experimentale şi cîteva din tehnicile experimentale mai uzuale. In partea finală a caietului am redat tabelul de constante biologice, completat cu unii indicatori ai probelor de explorare funcţională. Am căutat ai da astfel o valoare mai practică, permiţînd în acelaşi timp găsirea mai uşoară a unor date curente fie de constante biologice, fie de explorări funcţionale.

Caietul se adresează studenţilor anului III de la Facultăţile de Medicină Generală, Pediatrie şi Stomatologie, dar el poate fi util şi tinerilor absolvenţi în activitatea practică de fiecare zi, precum şi a celor care manifestă interes pentru medicina experimentală.

Voi fi recunoscător tuturor celor care ne vor semnala deficienţele sau vor face sugestii de îmbunătăţire.

Exprim calde mulţumiri întregului colectiv al disciplinei de Fiziopatologie care în condiţiile unor sarcini multiple nu au precupeţit nici un efort pentru realizarea în condiţii cît mai bune a caietului de lucrări practice.

Prof.Dr.Doc.A.Sneer

Capitolul I

A. BOALA

Acţiunea patogenă a micşorării cantităţii de oxigen din aerul de respirat

Scopul lucrării: Experienţele urmăresc să evidenţieze modificările generale ale organismului în condiţiile în care un agent obişnuit al mediului, oxigenul, devine patogen prin insuficienţa sa.

Experienţa 1. Intr-un vas de sticlă transparent cu un volum de 15o cmc se introduce un şoarece alb, după care vasul se închide ermetic folosindu-se un strat subţire izolat de parafină.

Experienţa 2. Instr-un vas de sticlă, cu un volum egal aceluia folosit în experienţa nr.1 şi care conţine calce sodată, pentru absorbţia bioxidului de carbon eliminat, se introduce un şoarece alb cu o greutate asemănătoare animalului precedent.

In ambele experienţe se notează: ora la care s-au închis vasele de sticlă, comportarea animalelor, iar din 5 în 5 minute începînd cu primul minut, se numără mişcările respiratorii. Se notează timpul de supravieţuire.

Rezultate şi interpretare. In comportamentul animalelor constatăm iniţial o fază normală, de investigare a noului mediu în care se află, după care se instalează o stare de agitaţie motorie care se intensifică progresiv. Toate acestea au drept consecinţă creşterea nevoii de oxigen. Odată cu apariţia cianozei extremităţilor, se ajunge într-o fază în care mecanismele compensatorii se epuizează, şi treptat animalele intră într-o stare de adinamie. Ulterior apar convulsii, şoarecii prezintă o respiraţie agonică şi în cele din urmă mor.

In ambele experienţe animalele mor în aproximativ acelaşi interval de timp de la închiderea borcanelor. Fenomenele produse sînt asemănătoare indiferent de prezenţa calcei sodate.

Aceasta dovedeşte că tulburările observate şi moartea animalelor sînt datorite lipsei de oxigen şi nu acumulării de CO_2. Insuficienţa de oxigen care se instalează treptat, afectează iniţial sistemul nervos central. Creşte excitabilitatea nervoasă. Apar o serie de modificări funcţionale ca: polipneea cu hiperventilaţie,

tahicardie cu creşterea minut volumului inimii, creşterea vitezei de circulaţie, etc., toate reacţii care tind a compensa deficitul progresiv de oxigen.

Deci prin acţiunea unui agent obişnuit, dar prin intensitatea sa neobişnuită, mică în cazul oxigenului, apar o serie de modificări funcţionale neuroreflexe ce tind a compensa cauza patogenă şi a adapta organismul la noile condiţii de mediu. Condiţiile artificiale ale experienţei nu permit însă animalului să supravieţuiască; se ajunge la epuizarea măsurilor fiziologice de apărare, mobilizate pentru compensarea tulburărilor, apare boala, şi în final moartea animalului.

B. INFLUENTA REACTIVITATII IN PRODUCEREA BOLII

1. Rolul stării funcţionale a sistemului nervos central în determinarea reactivităţii organismului

Scopul lucrării: este de a studia rezistenţa organismului la lipsa de oxigen, în condiţii de modificare a stării funcţionale a sistemului nervos central.

Experienţă. Se introduc separat, în 3 borcane de sticlă, un şoarece normal, unul la care s-a injectat subcutan o,2 ml din soluţia o,25 % cofeină şi un şoarece la care s-a injectat intraperitoneal, o,4 ml din sol.de uretan lo %. Se astupă cu dop rodat şi se parafinează toate borcanele în acelaşi timp.

Se notează momentul închiderii vaselor, modificările prezentate de animale şi timpul în care mor.

Rezultate şi interpretare. In experienţa efectuată va muri întîi şoarecele la care s-a injectat cofeină, apoi şoarecele martor iar la urmă şoarecele narcotizat.

Modificarea stării funcţionale a sistemului nervos central la şoarecii aflaţi în experienţă (unul în stare de excitabilitate crescută prin administrarea de cofeină şi unul în stare de narcoză prin administrarea de uretan) a determinat reacţii diferite faţă de aceleaşi condiţii de mediu - hipoxia.

Se constată că animalul la care a fost injectată cofeina prezintă o stare de excitaţie motorie crescută în raport cu martorul.

Ca o consecinţă a creşterii excitabilităţii nervoase şi a unui consum crescut de oxigen datorit agitaţiei motorii apar foarte rapid o serie de fenomene cu rol compensator; polipnee, tahicardie cu creşterea minut volumului inimii şi a vitezei de circulaţie.

Condiţiile experimentale, duc însă la înfrîngerea reacţiilor compensatorii, insuficienţa de oxigen se agravează, apare cianoza extremităţilor. Animalul intră într-o stare de epuizare, de adinamie, iar lipsa din ce în ce mai marcată a oxigenului la nivelul celulelor nervoase determină apariţia convulsiilor, o respiraţie agonică şi în final moartea.

In ceea ce priveşte şoarecele narcotizat, datorită inhibiţiei sistemului nervos central, lipsa oxigenului se face mai tardiv resimţită. Reacţiile compensatorii sînt declanşate mai lent şi mai puţin brutal.

Frecvenţa respiratorie creşte mai puţin, tahicardia este mai redusă, adică fenomenele de intensificare a consumului de oxigen sînt mai reduse. In aceste condiţii animalul va rezista un timp mai îndelungat pînă la apariţia morţii.

2. Rolul variaţiilor mediului extern în modificarea reactivităţii organismului

Scopul lucrării: de a evidenţia modificarea reactivităţii organismului în condiţiile lipsei de oxigen, sub influenţa factorilor de temperatură din mediul extern.

Se iau 3 borcane de sticlă cu o capacitate de 100 cc. Un borcan se introduce în baia de apă încălzită la 40°, alt borcan în baia cu gheaţă, iar al treilea este lăsat la temperatura camerei. Se aşteaptă un timp pînă ce temperatura din borcane este aceiaşi cu temperatura mediului ambiant, după care se introduce în fiecare cîte un şoarece. Se astupă cele trei borcane în acelaşi timp şi se parafinează dopurile. Se notează momentul cînd s-au închis, se urmăreşte comportamentul animalelor şi se notează intervalul de timp în care mor.

Rezultate și interpretare. Urmărind timpul de deces al fiecărui animal se constată că șoarecele din vasul cu temperatura mai ridicată moare primul, apoi șoarecele martor și la urmă șoarecele din borcanul cu temperatura mai scăzută.

Soarecele aflat în mediul cu temperatura ridicată prezintă congestia extremităților în urma vasodilatației periferice, fapt evidențiat prin înroșirea cozii, labelor și botului. Aceste fenomene sînt datorite proceselor de intensificare a termolizei. Totodată se mai constată apariția unei stări de agitație motorie și polipnee.

Fenomenele se explică prin aceea că temperatura ridicată a mediului provoacă creșterea temperaturii sîngelui și prin aceasta determină intensificarea proceselor de excitație ale sistemului nervos central. Cantitatea de oxigen fiind limitată, animalul va muri foarte repede.

Soarecele introdus în baia cu gheață prezintă o vasoconstricție la nivelul mucoaselor și tegumentelor, zburlirea părului și tremurături. Aceste modificări sînt expresia mecanismelor ce tind să limiteze pierderea de căldură și să intensifice termogeneza.

Prin persistența temperaturii scăzute a mediului ambiant, scade însă și temperatura sîngelui care produce la nivelul centrilor nervoși o stare de inhibiție.

Totodată se produce și o diminuare a metabolismului și consumul de oxigen este mai scăzut iar animalul va muri într-un timp mai îndelungat.

3. Rolul unor condiții ontogenetice în determinarea reactivității organismului

Scopul lucrării: demonstrarea reactivității organismului în funcție de dezvoltarea ontogenetică, în condiții de hipoxie.

Experiență. Intr-un borcan de 500 cc se introduce un cobai adult și unul nou născut, în alt borcan se introduce un șoarece adult și unul nou născut. Se astupă ambele borcane cu dop rodat, se parafinează și se notează timpul cînd s-au astupat. Se urmărește comportamentul animalelor și intervalul de timp în care mor.

Rezultate și interpretare : cobaiul nou născut și cobaiul adult mor într-un interval de timp foarte apropiat. Soarecele nou

născut moare într-un interval de timp mult mai îndepărtat decît cel adult. Dezvoltarea diferită a sistemului nervos central a cobaiului nou născut şi a şoarecelui nou născut determină în condiţii de hipoxie comportarea lor deosebită în comparaţie cu adulţii.

Cobaii la naştere se prezintă cu o dezvoltare aproape completă (au păr, au ochii deschişi şi o activitate reflexă complexă). Studiile encefalografice la cobai făcute de Gh.Marinescu, O Sager şi A.Kreindler au arătat că activitatea bioelectrică a creerului cobaiului nou născut se aseamănă cu a unui animal adult şi este diferită de cea a unui animal nou născut de altă specie. Aceasta datorită faptului că la naştere structura neuronului şi a conexiunilor sale se aseamănă cu a adultului. Trunchiul cerebral e complet mielinizat, corpusculii lui Nissl, canaliculii lui Golgi şi dendritele cu ramificaţiile lor şi-au terminat aproape evoluţia. Astfel în condiţii similare de hipoxie cobaiul nou născut va fi tot atît de sensibil ca şi cel adult şi amîndouă animalele mor la intervale de timp apropiate.

Şoarecele nou născut rezistă mai mult atunci cînd e pus în condiţii de mediu de hipoxie deoarece el se naşte cu sistem nervos central incomplet dezvoltat (cu ochii închişi, urechile lipite, este lipsit de păr). Cronaxia la aceste animale este mult mărită în comparaţie cu a şoarecelui adult, ceea ce dovedeşte o insuficientă mielinizare a fibrelor nervoase. Această incompletă mielinizare face ca şoarecele să fie mai puţin sensibil la impulsurile din mediul înconjurător şi să prezinte o mobilitate redusă. La aceasta se adaugă şi nefuncţionarea unei serii de telereceptori (ochi închişi, urechi lipite) care fac ca la nivelul sistemului nervos să parvină un număr scăzut de impulsuri. Pe de altă parte, celula nervoasă slab dezvoltată nu poate răspunde la excitaţiile provenite din mediul extern.

Din datele actuale (Linneweh) rezultă că şi nou născutul uman supravieţuieşte unei anoxii pînă la 15 minute. Se consideră de asemeni că prematurul este mai puţin sensibil la lipsa de oxigen decît adultul.

Aceste date ar indica că există o capacitate de homeostazie proprie fiecărei vîrste, sau că homeostazia se modifică în

timpul ontogeniei.

La făt şi la nou născut tulburările metabolismului tisular prin lipsă de oxigen sînt de mică importanţă, deşi cercetările au arătat că ţesuturile au foarte mică aprovizionare cu oxigen în perioada perinatală. Această rezistenţă la hipoxie, pare să fie datorită pe de o parte unei activări mai mari a glicolizei anaerobe care furnizează energia necesară prevenirii leziunilor celulare anoxice şi folosirii lipidelor ca sursă de energie. Pe de altă parte metaboliţii (de ex. acid lactic, etc.) se acumulează în cantitate mai redusă în creerul copilului nou născut din cauza unei permeabilităţi mai crescute a barierei hematoencefalice

4. Rolul treptei filogenetice în determinarea reactivităţii organismului

Scopul lucrării : demonstrarea reactivităţii organismului în funcţie de dezvoltarea filogenetică, în condiţii de hipoxie.

Experienţă. Se introduce într-un borcan un şoarece şi o broască. Se astupă şi se parafinează borcanul. Se notează timpul cînd s-a astupat borcanul, se observă comportamentul ambelor animale, se notează timpul scurs pînă la moartea fiecărui animal.

Rezultate şi interpretare. Soarecele moare într-un timp relativ scurt (de cîteva minute) pe cînd broasca rezistă la lipsa de oxigen, o perioadă mai mare de timp.

Rezultă deci că animalele care se găsesc pe diferite trepte ale scării filogenetice se comportă variat cînd sînt puse în aceleaşi condiţii de mediu.. In cazul de faţă, broasca care are o altă organizare morfofuncţională în raport cu şoarecele va fi mai puţin sensibilă la excitaţiile din mediul exterior şi deci la cantitatea redusă de oxigen.

5. Acţiunea patogenă a lipsei de oxigen în condiţii de inaniţie sau de supraalimentaţie

Scopul lucrării: de a demonstra influenţa alimentaţiei asupra reactivităţii organismului în condiţii de hipoxie.

Experienţă. Un şoarece se pune în condiţii de foame cu 2-3 zile înainte de experienţă. Unui alt şoarece i se injectează

subcutant cu o oră şi apoi cu 5-10 minute înainte de experienţă cîte 0,4 ml din soluţia de glucoză 20 %. Intr-un borcan se introduce şoarecele pus la foame, în alt borcan şoarecele căruia i s-a injectat glucoză iar în al treilea borcan şoarecele martor. După ce toate borcanele sînt închise cu dop rodat se parafinează şi se notează momentul cînd s-au închis. Se urmăreşte apoi comportamentul animalelor şi timpul scurs pînă la moartea lor.

Rezultate şi interpretare. Soarecele care este în stare de inaniţie este liniştit,mişcările respiratorii sînt rare, rezistă un timp mai îndelungat în condiţii de hipoxie faţă de martor; şoarecele care a primit glucoză prezintă o uşoară stare de agitaţie cu mişcări respiratorii mai frecvente într-un timp mai redus faţă de martor. Din lipsa substanţelor nutritive şoarecele care a fost pus la foame prezintă un consum de oxigen redus. Animalul este liniştit, mişcările respiratorii sînt lente, procesele metabolice sînt reduse la minim. In felul acesta oxigenul din borcan scade mai lent, iar animalul va rezista mai mult.

Soarecele care a primit glucoză prezintă arderi mai intense datorită necesităţii metabolizării surplusului de glucoză administrat şi deci nevoia de oxigen este mai mare. La început animalul este liniştit, după care prezintă o stare de excitaţie relativă, tradusă prin agitaţie motorie şi polipnee. Toate acestea fac să crească consumul de oxigen din borcan şi într-un timp scurt animalul intră în stare de hipoxie accentuată cu respiraţii ample şi reduse, după care moare.

6. Influenţa oboselii asupra reactivităţii organismului în condiţii de hipoxie

Scopul lucrării: de a demonstra influenţa efortului asupra reactivităţii organismului în condiţii de hipoxie.

Experienţă. Un şoarece este plasat într-o baie de apă şi se lasă să înoate timp de 5 minute după care se introduce într-un borcan. Un şoarece martor este introdus în alt borcan. Se astupă ambele borcane, se parafinează, se notează timpul cînd s-au închis, comportamentul animalelor şi timpul scurs pînă la moarte.

<u>Rezultate și interpretare.</u> Şoarecele obosit prin înot prezintă mişcări respiratorii mai frecvente, se cianozează mai rapid şi moare, într-un interval de timp mai scurt în comparaţie cu animalul martor. Faptul că şoarecele a fost supus în prealabil unui efort intens, determină o creştere marcată a acidului lactic şi deci o datorie mare de oxigen pe care în condiţiile artificiale experimentale de hipoxie progresivă nu o poate compensa. Polipneea marcată prezentată de animal va duce la un consum mai rapid al oxigenului ceea ce explică şi moartea mai timpurie a acestuia în comparaţie cu şoarecele martor.

Din experienţele efectuate, rezultă că la acelaşi agent patogen (scăderea cantităţii de oxigen) animalele reacţionează diferit în funcţie de o serie de factori (vîrstă, specie, starea funcţională a sistemului nervos central etc.).

In clinica umană, instalarea bolii are loc de asemeni, nu numai în funcţie de agentul etiologic ci şi de o serie de alţi factori predispozanţi sau adjuvanţi.

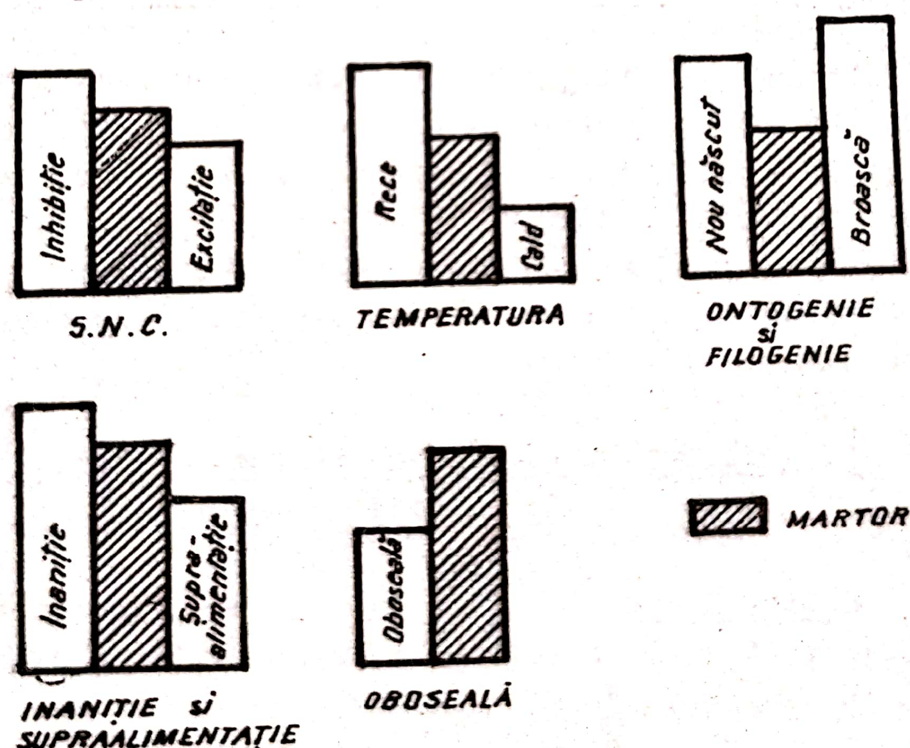


Fig. 1 Timpul de supravieţuire la lipsa de oxigen în diferite condiţii experimentale.

C. Reacţii de adaptare ale organismului în hemoragiile de diverse grade. Moartea clinică. Reanimarea

Scopul lucrării. Experienţa urmăreşte a demonstra reacţiile de apărare - compensare ale organismului în cazul unei hemoragii acute precum şi manevrele de reanimare a animalului.

Tehnica lucrării. Se foloseşte un cîine sănătos cu o greutate medie de 10 sau 12 kg. După instituirea anesteziei generale cu cloraloză, o,lo g/kg corp, animalul este fixat pe masa de operaţie şi se montează aparatura pentru înregistrarea presiunii arteriale, respiraţiei şi volumului splenic.

Se descoperă una din carotidele primitive (după tehnica cunoscută) în regiunea cervicală anterioară, la care se montează aparatura pentru înregistrarea presiunii arteriale. Printr-o incizie abdominală sub rebordul costal stîng se exteriorizează splina care după montarea dispozitivului de înregistrare se reintroduce în abdomen. Respiraţia se înregistrează cu ajutorul unui pneumograf montat la nivelul toracelui. Se pot urmări de asemeni modificările electrocardiografice, electroencefalografice, presiunea venoasă centrală, oximetria şi alte constante

In vederea realizării unei sîngerări progresive (ca intensitate şi viteză) se descoperă şi se canulează cele două artere femurale în regiunile inghinale respective. Arterele se ligaturează la extremitatea lor distală. Se introduce apoi în fiecare arteră cîte o canulă de sticlă, prevăzută la capătul lor distal cu cîte un tub de cauciuc strîns de o clemă Mohr care va permite gradarea vitezei de sîngerare. Pentru a preîntîmpina coagularea sîngelui, se va injecta animalul, imediat după montarea dispozitivelor de înregistrare, heparină în doză de lo mg/kg.corp greutate. Se stabileşte apoi fondul fiziologic al parametrilor deja amintiţi (tensiune arterială, respiraţie, volum splenic) şi în plus se determină numărul de hematii şi leucocite precum şi raportul elemente figurate/plasmă cu ajutorul hematocritului. Ar trebui să urmărim şi un alt mecanism compensator important - creşterea coagulabilităţii sanguine, care însă din cauza heparinizării animalului nu se poate face.

In vederea realizării unor hemoragii adecvate scopului propus, se calculează masa totală de sînge care după P e t r o v variază în funcţie de greutatea animalului (tabel 1).

TABEL I

Raportul dintre greutatea corporală şi masa sanguină totală la cîine

Greutatea animalului	Volum sanguin
3 - 4 kg	1/8 din greut.corp.
4 - 10 "	1/15 " greut.corp.
10 - 14 "	1/14 " greut.corp.
14 - 20 "	1/13 " greut.corp.

Se trece apoi la provocarea hemoragiei procedîndu-se astfel :

1. Sîngerarea lentă de 10 % din cantitatea totală a masei sanguine.

2. Sîngerarea rapidă de 10 % din cantitatea totală a masei sanguine.

După fiecare sîngerare care se face în cilindri gradaţi se urmăresc modificările parametrilor deja amintiţi (tensiunea arterială, respiraţie, volum splenic, numărătoarea hematiilor şi leucocitelor), orice nouă intervenţie efectuîndu-se pe fondul unui nivel nou de stabilizare a tensiunii arteriale, respiraţiei şi volumului splenic.

După efectuarea tuturor determinărilor şi notarea rezultatelor obţinute, se face o ultimă sîngerare foarte rapidă pe ambele canule femurale pînă la instalarea morţii clinice - oprirea respiraţiei şi a bătăilor cardiace.

Sîngele recoltat de la animal după fiecare hemoragie, este turnat printr-un filtru de tifon în aparatul de transfuzie şi menţinut la temperatura corpului.

După 3-5 minute de la instalarea morţii clinice, se procedează la reanimarea animalului. Acesta cuprinde un complex de manevre care se desfăşoară astfel :

1. Transfuzia intraarterială centripetă. Se realizează prin cuplarea aparatului de transfuzie la tubul de cauciuc al uneia din arterele femurale. Intreg sistemul de tuburi trebuie să fie bine umplut cu sînge pentru evitarea unei embolii gazoase. Odată cu sîngele, se introduce şi o,5 g glucoză/kg.corp, din soluţia de 40 %. Transfuzia arterială se face în sens centripet sub o presiune iniţială de 1oo mm Hg care în decurs de 8-1o secunde e necesar să ajungă la 16o-18o mm Hg. Trebuie de asemeni avut grijă ca presiunea de injectare să nu depăşească niciodată mai mult de 1o-2o mm Hg presiune sanguină iniţială normală a animalului.

2. Concomitent se procedează la intubaţie traheală sau traheotomie pentru instituirea respiraţiei artificiale.

Iniţial este bine ca oxigenul să fie administrat sub presiune cu ajutorul unui spiropulsator sau aparat de anestezie,pînă la restabilirea respiraţiei spontane. Se continuă apoi cu oxigenoterapie simplă.

3. Transfuzia intravenoasă o urmează pe cea intraarterială şi se începe odată cu apariţia activităţii cardiace şi a primelor mişcări respiratorii.

In toată această perioadă e bine ca animalul să se afle în poziţie Trendelenburg 1o %.

Se mai pot utiliza analeptice periferice. De asemeni e necesară o supraveghere atentă a cordului, în caz de urgenţă urmînd a se face toracotomie şi masaj cardiac intrapericardic (sistola coincizînd cu respiraţia).

Rezultatele obţinute şi interpretarea lor

După cum se constată din grafice, efectele sîngerării au variat în raport cu cantitatea de sînge pierdută şi cu viteza cu care s-a produs hemoragia (fig. 2,3)

Sîngerarea lentă în cantitate mică nu a provocat modificări evidente ale tensiunii arteriale sau respiraţiei. Se poate constata însă o micşorare a volumului splenic. Faptul că organismul manifestă în toată perioada de sîngerare lentă o tendinţă continuă de hipotensiune determină excitarea baroreceptorilor din zonele sinocarotidiene şi cardio-aortică. Apare astfel un reflex compensa-

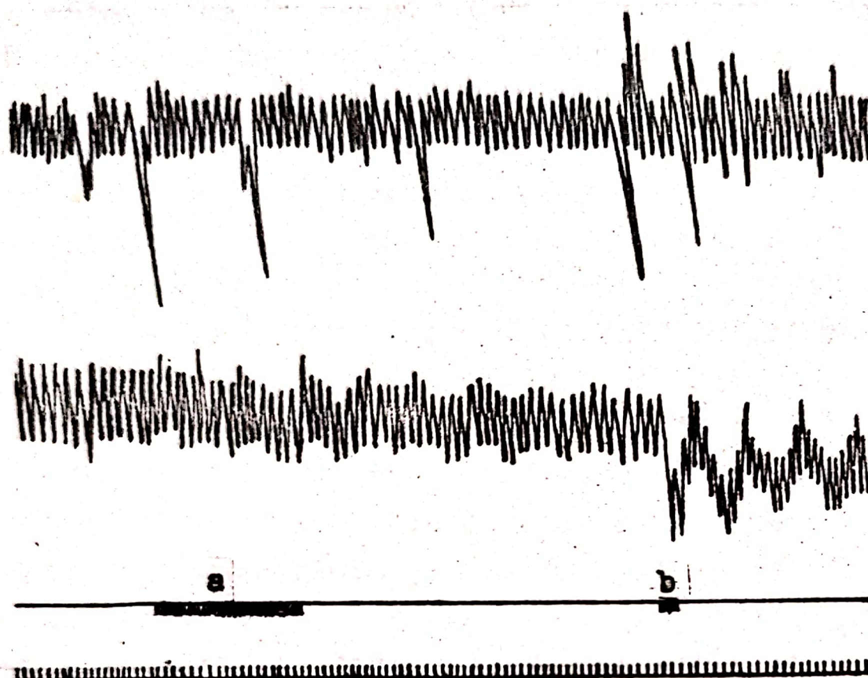


Fig. 2

Modificări tensionale şi respiratoare în cursul hemoragiilor de diverse grade.

a- sîngerare lentă 10 %

b- sîngerare rapidă 10 %

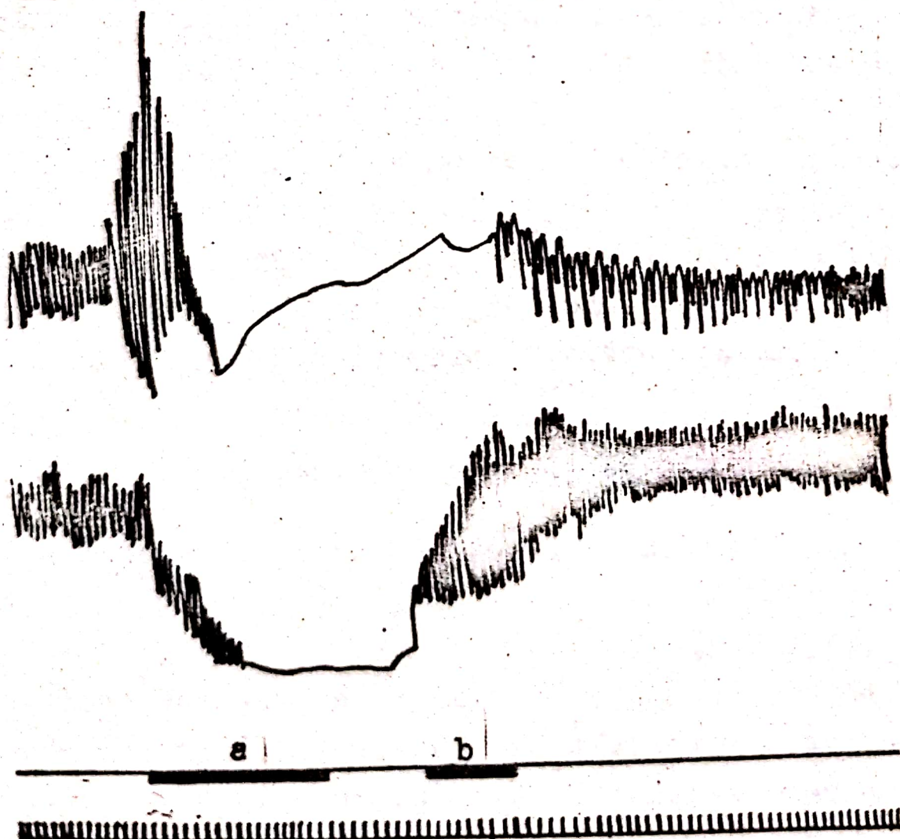


Fig. 3

a. Sîngerare totala

b. Reanimare.

Sus - respiraţia ; jos - presiunea arterială.

tor a cărei închidere se produce în hipotalamus, verigile efectorii fiind reprezentate de căile vegetative şi neuroendocrine.

Veriga vegetativă este reprezentată de sistemul nervos simpatic iar cea neuroendocrină de secreţia de adrenalină a medulo-suprarenalei care prelungeşte în timp fenomenele de hipersimpaticotonie. Intervenţia compensatorie a acestor factori se traduce prin efectele lor vasculare, cardiace, sanguine şi metabolice (hiperglicemie). Se produce o mobilizare a sîngelui din depozite - la cîine în special prin splenocontracţie, iar la om în deosebi prin relaxarea sfincterelor venelor suprahepatice - o tendinţă la vasoconstricţie cu excepţia teritoriului cerebral şi coronarian, (centralizarea circulaţiei) şi o creştere a frecvenţei şi a forţei contracţiilor cardiace (prin efecte crono şi inotrope pozitive).

Prin splenocontracţie, organismul realizează o adevărată autotransfuzie. Fenomenul poate fi evidenţiat prin poliglobulia intensă dar de scurtă durată, care se produce imediat după contracţia splinei. Trecerea sîngelui din splină în circulaţia generală se datoreşte stimulării simpatice a filetelor nervoase ce determină contracţia fibrelor musculare netede din capsulă şi trabecule. Creşterea coagulabilităţii sanguine nu poate fi evidenţiată din cauza heparinizării animalului.

Toate aceste modificări au un caracter adaptativ, căci se opun scăderii tensiunii arteriale (sau o readuc la normal). De asemenea prin creşterea debitului ventilator, a mobilizării eritrocitelor şi a producerii hiperglicemiei se asigură un aport satisfăcător de oxigen şi de substrat energetic organelor de importanţă vitală, (creer şi cord).

Extragerea unei aceleiaşi cantităţi de sînge (10 %) dar cît mai rapid (fig.2 b) provoacă hipotensiune şi modificări respiratorii de scurtă durată. Reacţiile compensatorii sînt depăşite pentru moment de scăderea bruscă a rezistenţei periferice prin deschiderea largă a vasului. Dar odată cu întreruperea hemoragiei, reacţiile de adaptare mobilizate prompt prin mecanismele neuroreflexe amintite, restabilesc din nou foarte repede nivelul tensional.

In cursul hemoragiei brutale (fig. 3a) tulburările organismului şi în consecinţă declanşarea reacţiilor de adaptare se datoresc îndeosebi scăderii masei de sînge circulant cu reducerea însem-

nată a tensiunii arteriale precum şi scăderii marcate a numărului de hematii circulante. In aceste condiţii aportul oxigenului la ţesuturi se reduce treptat şi dacă mecanismele compensatorii nu sînt eficiente sau dacă nu se intervine la timp se ajunge la moartea animalului.

In perioadele mai avansate ale hemoragiei, pe lîngă factorii compensatori deja amintiţi : golirea rezervoarelor sanguine, vasoconstricţia generalizată şi tahicardia, mai intervine trecerea în vase a lichidelor interstiţiale şi chiar tisulare, ceea ce duce la diluarea sîngelui, fapt ce poate fi evidenţiat atît prin numărătoarea hematiilor cît şi prin determinarea hematocritului. Se constată o scădere marcată a numărului de hematii şi creşterea raportului plasmă/globule.

EKG se traduce prin modificarea undei T care devine ascuţită şi simetrică precum şi prin supradenivelarea segmentului ST.

Scăderea progresivă a hematiilor agravează din ce în ce mai mult insuficienţa de oxigen. Aceasta va determina modificări însemnate ale respiraţiei atît în ce priveşte frecvenţa cît şi amplitudinea. Reacţiile compensatoare ale respiraţiei se datoresc pe de o parte excitării reflexe a chemoreceptorilor sino-carotidieni sensibili la lipsa de oxigen cît şi stimulării directe a centrilor respiratorii datorită creşterii concentraţiei CO_2.

Faptul că ultima sîngerare se efectuează pe fondul unui organism deja suprasolicitat dar mai ales caracterul brutal al acesteia (se deschid ambele artere femurale) determină covîrşirea reacţiilor de adaptare ale organismului. Prăbuşirea tensiunii arteriale, anemia marcată care s-a instalat, compromit definitiv aportul oxigenului la ţesuturi, au loc tulburări însemnate la nivelul microcirculaţiei sanguine cu apariţia rapidă a componenţei metabolice a bolii. Apare prima etapă a morţii - moartea clinică.

Este de remarcat că intensitatea hemoragiei care poate duce la depăşirea măsurilor fiziologice de apărare este diferită de la animal la animal, particularităţile reactive ale fiecărui cîine, determină în ultimă instanţă apariţia mai rapidă sau mai înceată a morţii clinice. In general se consideră că o pierdere sanguină de peste 40 % din masa totală e suficientă pentru obţinerea tulbură-

rilor amintite.

Moartea clinică se instalează odată, cu ultima inspirație agonică și după 1-2 minute de la terminarea acesteia se mai pot produce cîteva mișcări respiratorii spontane care par să repete perioada agonică. De obicei în aceste experiențe activitatea inimii încetează ceva mai devreme sau, lucru ce se întîmplă mai rar simultan cu respirația.

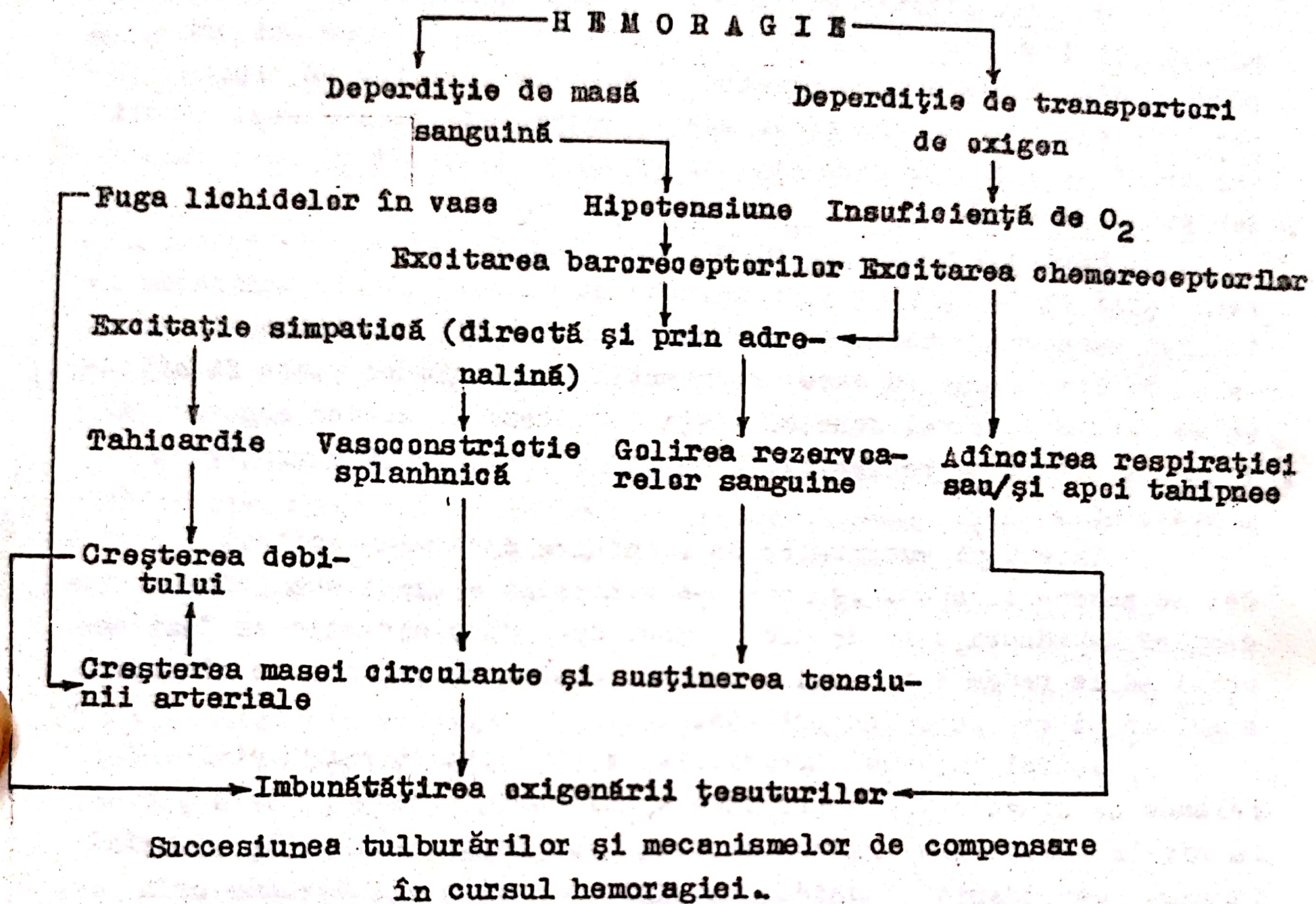
Perioada morții clinice fiind doar de 5-8 minute succesul reanimării va depinde de precocitatea și corectitudinea aplicării tuturor manevrelor necesare restabilirii funcțiilor vitale. Intervalul de timp redus în care intervenția de reanimare poate fi eficace se datorește marei sensibilității a sistemului nervos central la lipsa de oxigen și pericolului instalării de leziuni morfologice ireversibile.

Inceputul manevrelor de reanimare determină sfîrșitul perioadei de moarte clinică. Așa cum s-a menționat aceasta cuprinde un complex de măsuri care deși din punct de vedere didactic am fost nevoiți să le redăm cronologic, practic e bine să fie făcute cît mai simultan și mai rapid cu putință.

Astfel în cazul transfuziei centripete intraarteriale, coloana de sînge avînd o presiune convenabilă ajunge pe de o parte la nivelul sistemului nervos central, iar pe de altă parte ajungînd în aorta ascendentă, închide valvulele sigmoide și pătrunde prin orificiile coronare în miocard. Se asigură astfel reluarea activității cordului și chiar a respirației. Perfuzia intravenoasă asigură substratul necesar hematozei la nivelul pulmonilor, returul venos umple cavitățile cordului, miocardul se contractă și în acest fel se ajunge progresiv la normalizarea circulației sanguine.(Fig.3b)

In cursul experienței se înregistrează momentul dispariției și reapariției reflexelor palpebrale. Reapariția lor indică reanimarea segmentelor corespunzătoare ale mezencefalului din sistemul nervos central.

În general interpretarea rezultatelor modelelor experimentale ale hemoragiei acute, morții clinice și a manevrelor de reanimare, trebuiesc extrapolate la om cu rezerve și discernămînt. In



Succesiunea tulburărilor şi mecanismelor de compensare în cursul hemoragiei.

acest sens sînt de reţinut cel puţin două argumente: Comportamentul hemodinamic şi metabolic al animalului diferă de cel uman direct proporţional cu distanţa pe treptele filogenetice. Experienţele realizate pe subprimate sînt cele mai apropiate de reactivitatea umană.

- In general tulburările ce conduc la moartea clinică la om, apar în condiţii neprevăzute şi aproape întotdeauna la oameni neanesteziaţi iar sîngerarea în cazurile reale ale clinicii umane nu se face cu rapiditatea gradientelor realizate experimental la animale.

Capitolul II

PATOGENIA GENERALA

1. Rolul dereglării mecanismelor neuro-reflexe şi a sistemului nervos central în producerea tulburărilor funcţionale ale organismului.

Scopul lucrării. Experienţele urmăresc să demonstreze posibilitatea dereglărilor funcţionale sub influenţa unor excitanţi reflexi necondiţionaţi sau condiţionaţi. Factorii de mediu nesemnificativi pot căpăta valoarea unor semnale pentru producerea reacţiilor fiziologice sau patologice în funcţie de excitanţii necondiţionaţi cu care s-au asociat.

In cursul lucrării vom urmări răspunsul reflex, al organismului la un excitant patologic necondiţionat automat (morfina). Vom urmări reacţiile unui animal la care s-a elaborat un reflex condiţionat patologic, excitantul necondiţionat fiind de asemeni automat.

La toate animalele se înregistrează pneumograma şi se urmăresc modificările respiratorii, digestive (salivaţie, vomă, defecare) şi de comportament.

a) Reflexul patologic necondiţionat

Unui câine obişnuit să stea în stativ i se montează dispozitivul de înregistrare a pneumogramei. După înregistrarea respiraţiei de fond se injectează animalului o,o2 g morfină subcutanat. Se urmăresc apoi modificările respiratorii, digestive şi de comportament. Se observă după 3-5 minute de la injecţia morfinei apariţia unei agitaţii motorii însoţite apoi de polipnee, salivaţie, contracturi abdominale urmate de vomă şi defecaţie. Ulterior animalul devine somnolent.

b) Reflexul patologic condiţionat

Se prezintă un animal la care în prealabil s-a elaborat un reflex condiţionat prin asocierea excitantului complex (este format din reunirea mai multor stimuli indiferenţi; un excitant auditiv bătăile unui metronom 12o/minut; un excitant tactil - legarea labei

cîinelui - un excitant dureros - injecţia) cu administrarea de morfină. In cursul experienţei însă se înlocuieşte morfina cu administrarea de ser fiziologic. Se constată apariţia tuturor modificărilor specifice toxicului deşi acesta nu a mai fost injectat. Deoarece în cursul administrării morfinei se intensifică eliminarea toxicului prin secreţiile digestive şi în deosebi prin salivă, în cursul prezentării reflexului condiţionat pe primul plan apare o marcată hipersalivaţie.

c) Nevroza experimentală (Kriajev)

Modelul experimental se bazează pe ciocnirea a două reflexe biologic antagoniste - reflexul de apărare cu cel alimentar.

Un animal, căruia în prealabil i s-a crescut tonusul alimentar prin înfometare , se introduce într-un circuit electric. Circuitul electric este aranjat în aşa fel încît un electrod se află legat la animal iar celălalt la un vas cu mîncare. In momentul în care cîinele înfometat apucă hrana, circuitul electric se închide şi animalul suferă un şoc de aproximativ 18-2o v. In funcţie de tipul de A.N.S. a animalului se produc modificări în comportamentul său traduse prin stări de excitaţie sau de inhibiţie.

Interpretarea lucrării

Importanţa pe care reflexele necondiţionate, iar la animalele superioare şi cele condiţionate, au cîştigat-o în decursul evoluţiei privind asigurarea unităţii organismului şi adaptarea sa fină la variaţiile continui ale mediului exterior, conferă acestora un rol important atît în condiţii normale cît şi patologice.

Din lucrările precedente reţinem faptul că îmbolnăvirea organismului se poate produce prin acţiunea unui stimul obişnuit dar de intensitate neobişnuită (Ex.lipsa de oxigen, etc.). Morfina excitant automat, neobişnuit, pentru organism determină în special printr-un mecanism necondiţionat nervos central direct, tulburările care s-au observat.

Cei mai mulţi agenţi patogeni ai mediului fizic pot determina de altfel îmbolnăvirea organismului prin declanşarea

unui mecanism patogenic reflex necondiţionat. Sub acest aspect putem considera acţiunea excitanţilor traumatici, termici, electrici, iradianţi, etc. Caracteristic acestui grup de excitanţi este faptul că spre deosebire de acţiunea locală care diferă de la agent la agent, reacţiile generale pe care le provoacă sînt în liniile generale asemănătoare. Astfel modificările neuro-vegetative din cursul şocului traumatic se aseamănă cu acela din şocul arşilor etc.

In experienţa a doua s-a putut constata că anumite manifestări nocive pot avea la baza lor elaborarea unui reflex condiţionat patologic. Prin prisma acestui mecanism putem înţelege cum asocierea unor excitanţi indiferenţi cu factori nocivi pot declanşa ulterior în lipsa factorului esenţial aceleaşi tulburări. Se descriu astfel apariţia unor manifestări patologice în special sub forma de crize acute (crizele anginoase, astmatice, epileptice, etc.).

In ultima experienţă tulburările observate se datoresc dereglărilor funcţionale cortico-subcorticale. Aşa cum s-a mai menţionat se produce o ciocnire între două reflexe biologic antagoniste esenţiale pentru existenţa organismului - realizîndu-se o nevroză experimentală.

Mecanismul nevrotigen este şi pentru oameni unul din mecanismele principale care stau la baza patogeniei bolilor cauzate de agenţi etiologici aparţinînd mediului social (bolile cortico-viscerale).

2. <u>Leziunea biochimică</u>

<u>Scopul lucrării</u> : de a prezenta unele modificări biochimice celulare care stau la originea tulburărilor funcţionale şi a alterărilor morfologice.

a) <u>Evidenţierea hematiilor încărcate cu hemoglobină foetală</u>

<u>Importanţa determinării.</u> Eritrocitele de adult conţin numai hemoglobină adultă. Prezenţa hemoglobinei foetale peste vîrsta de 3 ani se întîlneşte în cursul unor anemii ca thalasemia, anemia Cooley sau a variantelor sale mai uşoare. Tranzitor poate fi întîlnită în anumite hemopatii, anemii aplastice, leucoze, etc. De asemeni hemoglobina foetală poate fi decelată în sîngele parturientelor recente, şi provine din sîngele foetal după ce acesta a trecut

prin placentă sau prin ruperea vilozităților placentare în cursul travaliului.

Material necesar :

1. Soluție acid citric o,1 M (18,21 g pentru 1ooo ml apă distilată)

2. Soluție fosfat acid de sodiu (PO_4HNa_2 . 12 mol.apă) o,2 M - 71,7 g pentru 1ooo ml apă distilată). In momentul utilizării se amestecă 71,8 ml sol. 1 cu 28,2 ml sol. 2, realizînd un pH de 3,4. Aceasta este soluția tampon.

3. Soluție apoasă de eozină o,5 %
4. Lame degresate
5. Alcool metilic sau etilic 8o %
6. Termostat

Tehnica de lucru: se fac frotiuri de sînge după tehnica standard. După uscare, frotiurile se fixează în etanol sau metanol timp de 5 minute. Apoi se spală cu apă. După spălare sînt puse în poziție verticală în soluția tampon pH = 3,4 și se incubează timp de 5 minute la 37°C. (timpul de incubare trebuie de respectat exact). După spălare cu apă se colorează cu soluție de eozină 3-5 minute. După uscare se numără cu obiectiv umed 5oo hematii și se calculează proporția hematiilor încărcate cu hemoglobină foetală.

<u>Rezultate și interpretare</u>: hematiile încărcate cu hemoglobină foetală apar bine colorate în roșu. Cele fără hemoglobină foetală apar palide dar conturate. Există și forme intermediare, parțial încărcate cu hemoglobină foetală care apar colorate palid. Prezența hematiilor încărcate cu hemoglobină foetală peste 3 ani este anormală putînd explica unele anemii ce se întîlnesc la adulți.

Hemoglobinele umane normale sînt în număr de 3: Hb A, Hb A_2 și Hb F. Primele două se găsesc la adult și în mică cantitate la fătul nou născut și sugar. Hemoglobina foetală (Hb F) se găsește la făt, la nou născut și scade apoi progresiv în cursul primilor ani de viață.

De aceea prezența Hb F la adult sau copilul mare dovedește sinteza unei hemoglobine anormale sau mai exact a sintezei unei hemoglobine normale pentru o altă perioadă a vieții. De altfel se

admite că în anemia Cooley sinteza de Hb F este vicariantă, deoarece organismul nu este capabil să sintetizeze suficientă HbA, produce Hb F şi Hb A. Tot ca fenomen compensator, vicariant este interpretată prezenţa Hb F la adult şi copilul mare în unele procese anemice şi de neoformaţie grave.

Diferenţele dintre hemoglobine sînt de ordin biochimic în lanţul de aminoacizi compoziţional şi poziţional. Diversele hemoglobine sînt caracterizate prin patru lanţuri de bază. Astfel lanţul alfa de aminoacizi este identic în ambele hemoglobine (Hb A şi Hb F) însă lanţul beta din Hb A este atît de diferit de lanţul corespunzător din Hb F, încît acesta din urmă poartă denumirea de lanţ gama. Deci în Hb A există lanţuri alfa şi beta de aminoacizi, pe cînd în Hb F există lanţuri alfa şi gama.

In thalasemie organismul nu poate să sintetizeze suficiente lanţuri beta şi atunci sintetizează lanţuri gama. Prezenţa Hb F în eritrocite poate constitui sursa unor tulburări grave, uneori mortale, pentru bolnavii respectivi. Aşa sînt unele forme de hemoglobinopatii ereditare, unele anemii zise refractare şi anemiile din unele cazuri de leucemii.

In toate aceste cazuri fragilitatea hematiilor cu hemoglobină foetală este mai mare ca a celor normale, ceea ce face ca rata distrucţiei lor să fie mai crescută.

b) Evidenţierea calitativă a deficienţei de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G.6.PD)

Importanţa determinării. Prezenţa în cantitate normală a glucozei 6-fosfat dehidrogenazei (G-6-PD) este necesară pentru a asigura desfăşurarea fiziologică a numeroase procese metabolice.

Pentru evidenţierea calitativă a deficienţei de G-6-PD se utilizează testul Brewer, de reducere a methemoglobinei, al cărui principiu este următorul: oxidarea hemoglobinei în methemoglobină cu ajutorul nitritului de sodiu este reversibila la subiecţii normali în prezenţa albastrului de metilen. Această reversibilitate nu se petrece la deficienţii de G-6-PD, cînd toată hemoglobina se transformă în methemoglobină şi rămîne ca atare.

Reactivi : 1) nitrit de sodiu o,18 M în o,28 M glucoză

(nitrit de Na 1,25 g, glucoză 5 g, apă distilată ad. 1oo ml);
2) albastru de metilen o,ooo4 M în ser fiziologic (albastru de metilen o,15o g în sol. ClNa 9 g/1ooo ml);
3) anticoagulant : heparină o,1 ml (5oo u) pentru 1o ml sînge.

Tehnica de lucru : în trei tuburi numerotate I, II,III, se pun următorii reactivi: în tubul II o,1 ml soluţie nitrat de sodiu; în tubul III se adaugă la o,1 ml nitrat de sodiu şi o,1 ml soluţie albastru de metilen; în toate cele trei tuburi se adaugă cîte 2 ml sînge prelevat pe heparină şi se omogenizează uşor.

Substanţele utilizate	Numar tuburi		
	I	II	III
Nitrit de Na	-	o,1 ml	o,1 ml
Albastru de metilen	-	-	o,1 ml
Sînge	2 ml	2 ml	2 ml

Tuburile neastupate se pun la 37°C timp de 3 ore, după care se omogenizează uşor. Din fiecare tub se ia cîte o,1 ml care se omogenizează în eprubete cu cîte 1o ml apă distilată.

Rezultate şi interpretare. Tubul 1 este un tub martor de referinţă care, în soluţie apoasă (o,1 ml la 1o apă), dă o culoare roşie-clară.

Tubul II este tubul pozitiv care, în soluţie apoasă, dă o culoare brună (methemoglobină).

Tubul III reprezintă proba propriu-zisă, culoarea acesteia comparîndu-se cu culoarea probei martor (tubul I) şi cu culoarea probei sigur pozitive (tubul II).

La indivizii normali: culoarea probei din tubul III este roşie-clar, identică ca la tubul I.

La bolnavii cu deficienţă de G-6-P-D, formă homozigotă, culoarea probei din tubul III este brună, identică ca la tubul II.

La indivizii heterozigoţi culoarea este intermediară şi variază de la roşu spre brun.

Deficienţa enzimei determină printre altele şi o fragilitate

crescută a hematiilor responsabilă de apariția în unele cazuri a anemiilor foarte grave.

Observația clinică semnalase de multă vreme apariția de hemolize severe, la unii indivizi, după ingestia de primachină, sulfanilamidă, acetamidă, PAS, nitrofuran și altele.

Apariția hemolizei a fost recent elucidată cînd s-a constatat că eritrocitele indivizilor susceptibili prezintă un defect în calea aerobiotică a glicolizei și anume o deficiență transmisă ereditar de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-P-D).

Mecanismul hemolizei provocate de diversele medicamente, pare să fie rezultatul unei reacții între substanța respectivă (sau a unui metabolit) cu oxihemoglobina, care duce la formarea de apă oxigenată (H_2O_2), nocivă pentru hemoglobină. In prezența glutationului redus (G-SH) și a peroxidazei glutationului, apa oxigenată este rapid distrusă în hematiile normale. Eritrocitele normale pot regenera foarte rapid glutationul redus (GSH) din glutation oxidat (GSSG), pe măsură ce acesta din urmă este format (fig. 4).

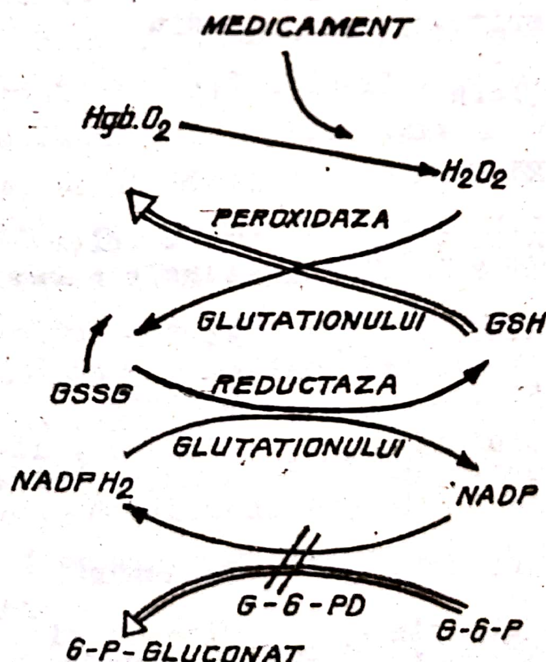


Fig. 4 - Mecanismul hemolizei la cei cu deficiență de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G-6-PD). Eritrocitele cu deficiență de G-6-PD au o capacitate limitată de a reduce GSSG, deoarece în absența G-6-PD, se formează o cantitate subnormală de $NADPH_2$, care este coenzima reductazei GSSG.

Eritrocitele cu deficit de G-6-PD au o capacitate limitată de a reduce glutationul oxidat (GSSG), deoarece au o producție scăzută de $NADPH_2$ care este coenzima reductazei glutationului. Rezultatul acestui defect este deci prezența în eritrocit a unei cantități excesive de apă oxigenată care, rămînînd necontracarată, provoacă degradarea hemoglobinei cu formarea de corpi Heinz și scurtează durata de viață a eritrocitelor în care are loc acest proces.

Indivizii cu deficiență moștenită de G-6-PD nu prezintă fenomene de hemoliză dacă nu ingeră substanțe capabile să inițieze procesul chimic descris mai sus. Rezultă deci că leziunea biochimică poate rămîne latentă toată viața unui individ cu deficiență de G-6-PD dacă nu apare un agent capabil să dezvăluie această anomalie enzimatică a eritrocitului.

Unele afecțiuni ereditare produse prin leziune biochimică

Afecțiunea	Țesutul sau procesul afectat	Substratul afectat	Expresia clinică
Sferocitoza ereditară	Eritrocit	Sodiu	Anemie hemolitică
Malabsorbție de Vit.B_{12}	Ileon	B_{12}	Anemie pernicioasă juvenilă
Diabet insipid nefrogen	Rinichi	Apa	Diabet insipid
Hemofilia	Coagularea	Tromboplastineformarea	Hemoragii
Rachitism hipofosfatemic	Rinichi	Fosfor	Rachitism
Glicozuria renală	Rinichi	Glucoză	Glicozurie benignă
Cistinuria	Rinichi ± intestin	Cistină + lizină, arginină ornitină	Litiază renală
Malabsorbția metioninei	Intestin	Metionină	Intîrziere mintală, păr alb, ș.a.
Malabsorbție glucoză-galactoză	Intestin + Rinichi	Glucoză și galactoză	Diaree cronică

Capitol III

Inflamaţia

Inflamaţia este o reacţie cu caracter local şi general a organismului, faţă de acţiunea unor agenţi nocivi, reacţie care se manifestă sub forma unui complex de modificări biochimice, funcţionale şi structurale de natură vasculo-tisulară.

Scopul lucrării este de a demonstra unele fenomene ce survin într-un proces inflamator.

Experienţa 1. Demonstrarea modificărilor vasculare din focarul inflamator (experienţa lui C o h n h e i m).

Tehnica de lucru: după ce în prealabil o broască a fost spinalizată, se fixează pe placa de plută în decubit dorsal sau ventral. Printr-o incizie lateral abdominală dreaptă se exteriorizează o ansă intestinală cu mezenterul corespunzător care se fixează deasupra orificiului planşetei, cu ajutorul unor bolduri. Se observă la microscop circulaţia normală în mezenter. Pentru a grăbi evoluţia procesului inflamator, se aplică apoi pe mezenter cîţiva cristali de ClNa.

Rezultate: datorită contactului cu aerul şi mai ales cu cristalii de ClNa, în mezenter, începe să se dezvolte un proces inflamator şi să apară modificări circulatorii. In primele momente ale inflamaţiei vasele se dilată, concomitent survine o accelerare a circulaţiei sanguine iar după un interval de timp curentul sanguin se încetineşte şi apar mişcări pendulare. In venele mici şi în capilare, pe măsura încetinirii circulaţiei sanguine, se constată o deplasare continuă a eritrocitelor spre centrul patului vascular şi o trecere a leucocitelor spre endoteliul vascular. Imediat după marginarea leucocitelor începe şi migrarea lor (2-4 ore). Pe suprafaţa externă a vasului apare o prelungire care se alungeşte şi se îngroaşă treptat. Aceasta dă naştere la noi pseudopode şi se desprinde treptat de peretele vascular. Odată cu migrarea leucocitelor exsudează şi lichidul din vase în ţesuturi.

Fenomenele inflamatorii se mai pot demonstra şi pe limba de broască. Aceasta se întinde cu ajutorul unei pense deasupra orificiului plăcii de plută şi se fixează cu bolduri. In acest caz diferitele elemente ale reacţiei vasculare sînt mai puţin manifestate.

Experienţa 2. Urmăreşte să pună în evidenţă creşterea permeabilităţii vasculare în cursul procesului inflamator.

Tehnica de lucru: se depilează iepurele pe flancurile abdominale după care se produce un proces iritativ la nivelul unui flanc, prin frecarea pielii cu oleu de terebentină. După apariţia reacţiei inflamatorii (în cca 3o minute) se injectează în vena marginală a urechii 1o-2o ml soluţie de tripan 1 %.

Rezultate: după 6o-12o minute se va observa la nivelul regiunii inflamate, o coloraţie albastră mult mai intensă decît la nivelul flancului neiritat.

Experienţa 3 urmăreşte evidenţierea procesului de fagocitoză.

Tehnica de lucru: se injectează intraperitoneal la un cobai 1o ml bulion peptonat. După 24 ore se injectează pe aceeaşi cale 5 ml suspensie de hematii de pasăre. După 3-6 ore se recoltează cu o seringă sau cu o pipetă Pasteur exsudat peritoneal şi se întind frotiuri care se colorează după tehnica May Grunwald-Giemsa.

Rezultate: se vor observa la microscop pe frotiu diferite stadii ale procesului de fagocitoză a hematiilor de pasăre de către leucocitele cobaiului. Hematiile de pasăre se deosebesc de hematiile de cobai prin aceea că au o formă ovalară şi sînt nucleate.

Procesul de fagocitoză mai poate fi urmărit pe un preparat de plămîn de broască la care s-a injectat în sacul limfatic toracic 1 ml dintr-o soluţie suspensie de tuş de China, soluţie clorurosodică izotonică. Pe plămînul fixat pe orificiul plăcuţei de plută se observă la microscop, leucocitele ce înglobează particulele de tuş.

Experineţa 4 pune în evidenţă semnele cardinale ale inflamaţiei.

Tehnica de lucru. Cu ajutorul termocuplului se ia temperatura cutanată a urechilor animalului. După aceasta se introduce o ureche în apă fierbinte timp de 2-3 minute. Se va observa cu ajutorul lămpii de microscop prin transiluminare aspectul reţelei vasculare. De asemenea se vor lua din nou şi temperaturile locale la cele 2 urechi.

Pentru aprecierea modificărilor în viteza de scurgere a sîngelui se cateterizează cu un ac de seringă, vena marginală a fiecărei urechi. Se notează numărul de picături de sînge ce se scurg pe unitatea de timp.

Rezultate: după producerea inflamației se remarcă hipotonia manifestă a urechii inflamate, aceasta avînd o poziție mai orizontală decît cealaltă. Se constată o creștere a temperaturii locale; transiluminarea pune în evidență o rețea vasculară mărită. Circulația se face mai rapid, fapt evidențiat prin numărul mare a picăturilor de sînge ce se scurg din vasele urechii inflamate.

După 24 ore se observă un edem marcat și leziuni morfologice ce merg pînă la escare.

Experiența. 5 Modificări ale stării generale a organismului apărute în cursul inflamației.

Tehnica de lucru. La un cîine, cu 3 zile înaintea lucrării i se introduce subcutan la nivelul coapsei 2-3 ml emulsie sterilă de terebentină 50 % în ulei vegetal. Ca rezultat se va dezvolta o inflamație aseptică purulentă.

La lucrări se va măsura: temperatura corpului, numărul de respirații pe minut, frecvența pulsului, numărul leucocitelor și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH).

Rezultate: Din cauza procesului inflamator produs, temperatura, frecvența respirației și pulsului vor fi crescute. De asemeni va crește numărul leucocitelor pe mmc cît și VSH.

Examene de laborator clinic :

- Determinarea pH-ului exsudatului purulent.

Tehnica de lucru. In soluția de puroi în prealabil amestecat cu apă distilată se introduce capătul unei hîrtii indicator universal de pH. Se apreciază culoarea obținută după scara etalon.

Studiul microscopic al puroiului:

Se fac frotiuri și se colorează cu May-Grünwald. Se studiază și se desenează leucocitele aflate în diverse stadii de distrugere, celulele țesutului unde s-a dezvoltat inflamația, unele bacterii, eritrocite.

- Reacția Rivalta servește la diferențierea unui exsudat inflamator - de un transudat - datorit unui traumatism sau unei tulburări mecanice a circulației. Se toarnă în paharul conic 200 ml apă și se adaugă cu o pipetă Pasteur 2 picături acid acetic glacial. Se omogenizează amestecul. Cu altă pipetă Pasteur se lasă să cadă în paharul cu apă acidulată, o picătură din lichidul de cercetat. Dacă pi-

cătura cade formînd nori albi-albăstrui (ca fumul de ţigară) care coboară lent spre fund - aceasta denotă prezenţa exsudatului, (reacţia pozitivă). Dacă nu se produce nici o modificare este vorba de un transudat (reacţia este negativă).

Interpretare

Principalele modificări care au loc, la nivelul focarului inflamator sînt generate de o serie de tulburări vasculare, metabolice şi celulare.

Toate aceste tulburări, evoluează într-o corelaţie intimă şi se intercondiţionează reciproc.

Tulburările vasculare produse rapid prin mecanisme nervoase reflexe, se traduc prin modificări de calibru, de viteză circulatorie şi de permeabilitate (Exp.1-2) şi sînt permanent influenţate şi influenţează la rîndul lor apariţia de substanţe biologic active ce apar în focarul inflamator.

Tulburările metabolice din focarul inflamator, vor avea drept consecinţă generarea unor substanţe biologic active (amine biogene, substanţe polipeptidice, compuşi adenilici şi prostaglandine) care prin apariţia lor în diverse etape de evoluţie exercită importante influenţe locale şi generale.

Concomitent au loc şi o serie de modificări celulare ce par a fi favorizate de reacţiile vasculare şi metabolice. Procesul acesta reprezentat prin marginaţie, diapedeză, fagocitoză exp.(1,3) este util asanării focarului inflamator precum şi pentru desfăşurarea proceselor reparatorii.

Capitolul IV

STARILE DE HIPERSENSIBILIZARE IMUNOLOGICA-MECANISME IMUNOPATOLOGICE

Stările de hipersensibilizare imunologică (alergia) sînt generate de o dezorganizare a reacţiilor de apărare. Amploarea răspunsului umoral sau celular faţă de un imunogen generează o stare patologică mai mult sau mai puţin gravă.

Scopul lucrării este de a modela experimental unele aspecte ale reacţiei imunopatologice ca şi de a prezenta unele tehnici de investigare ale stărilor alergice.

A. Unele modelări experimentale ale stărilor de hipersensibilizare imunologică specifică imediată, umorală.

1. Hipersensibilizarea prin anticorpi (Ac) citofili.

Reacţia de tip I - Anafilaxia

a. Anafilaxia activă generală

Anafilaxia reprezintă un aspect particular a procesului de imunitate manifestat printr-o sensibilitate crescută a organismului la administrarea parenterală repetată de substanţe variate ale mediului şi care în general nu sînt nocive pentru organism.

Hipersensibilizarea anafilactică reprezintă o stare deosebită a organismului fără a fi nocivă prin ea însăşi. Ea reflectă o reactivitate modificată a organismului care poate deveni patologică în anumite condiţii.

Pentru producerea stării de hipersensibilizare e necesar contactul organismului cu o substanţă antigenică oarecare şi apariţia de anticorpi specifici. Această stare care poate dura indefinit se poate transforma într-o gravă tulburare - şocul anafilactic - în cazul reîntîlnirii organismului cu substanţa care l-a sensibilizat. De aceea se consideră că tulburările datorite hipersensibilizării pot fi pînă la un oarecare punct comparabile cu evoluţia unei boli infecţioase.

Atît experimental cît şi prin constatări clinice au fost descrise sensibilizări anafilactice şi prin pătrunderea antigenului (Ag) pe cale digestivă şi respiratorie. Practic însă declanşarea şocului anafilactic se face prin injectarea Ag în sîngele circulant al animalului în prealabil senzibilizat. In acest mod instalarea

şocului este cel mai adesea brutală, iar fenomenele ating intensitatea maximă. Mecanismul declanşării, anafilaxiei este situat la nivel celular. Antigenul reintrodus se cuplează cu Ac fixaţi pe mastocite, ceea ce provoacă eliberarea substanţelor biologic active (histamină, serotonină, SRSA etc.) responsabile de producerea tulburărilor funcţionale.

Fenomenele generale din şocul anafilactic (dispnee, hipotensiune arterială, vărsături uneori sanguinolente, hipotermie, hipocoagulabilitate sanguină, leucopenie, etc.) sînt expresia sensibilităţii la mediatori vasoactivi a unui anumit organ sau sistem, variabil de la o specie la alta. Mecanismul morţii este deci diferit de la o specie la alta în funcţie de "organul de şoc". Astfel la cobai se produce spasmul musculaturii netede bronhiolare, la cîine spasmul venelor suprahepatice, la iepure hipertensiune arterială pulmonară, etc.

Dacă animalul nu moare, chiar doze mai mari din acelaşi antigen injectate i.v., nu mai pot produce şocul anafilactic timp de cîteva zile (perioada refractară)(fig. 5).

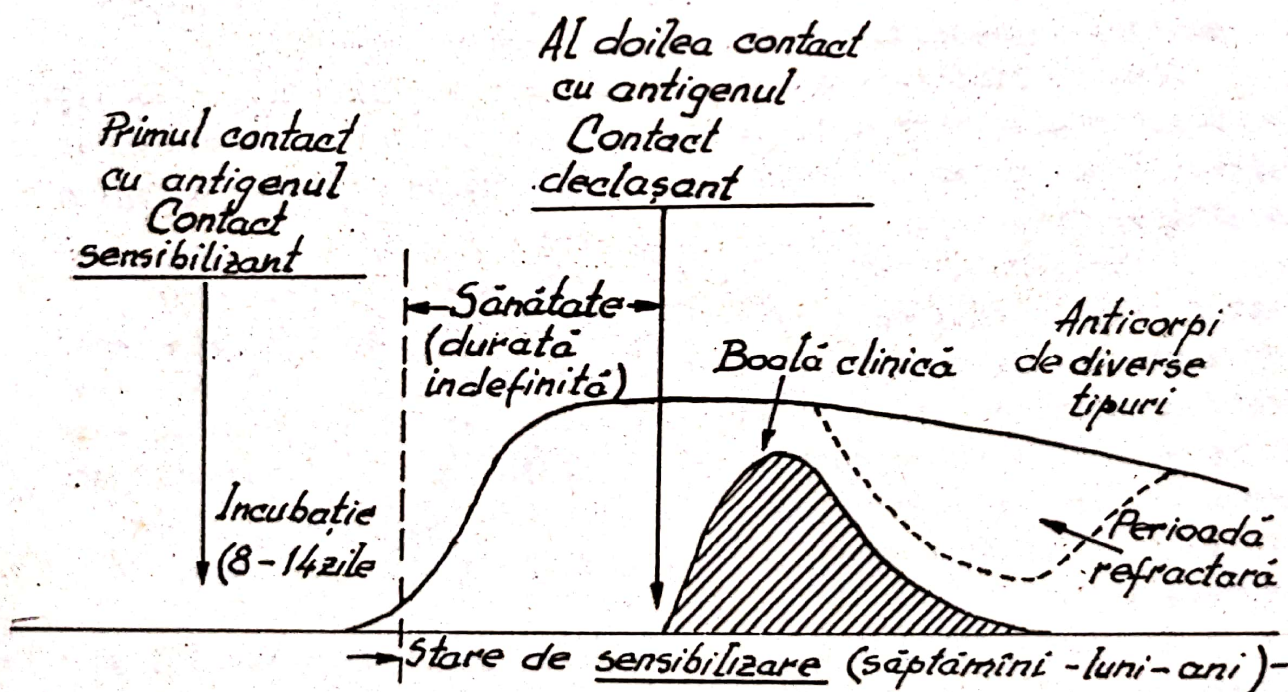


Fig. 5 - Reprezentarea schematică a anafilaxiei

Şocul anafilactic la cobai

Tehnică:

1. Injecţia sensibilizantă : constă în injectarea pe cale intraperitoneală timp de 3 zile consecutiv a cîte 0,5 ml, sau a unei injecţii subcutanate de 0,1 ml ser de cal.

Urmează apoi o perioadă de 2-3 săptămîni în timpul căreia se elaborează anticorpii specifici şi se dezvoltă hipersensibilizarea care poate dura săptămîni, luni, sau chiar ani de zile. In această perioadă nu se face nici o intervenţie (perioada de latenţă).

2. Injecţia declanşantă. După anestezia locală cu novocaină 1 % a regiunii cervicale anterioare se descoperă vena jugulară superficială şi se injectează unui cobai sensibilizat 0,5-1 ml ser de cal. Injecţia declanşantă se poate face şi intracardiac. In prealabil se determină temperatura rectală şi se recoltează o probă de sînge pentru efectuarea glicemiei şi a timpului de coagulare, a numărului de leucocite şi eozinofile. După apariţia şocului se repetă determinarea tuturor indicatorilor de mai sus. In acelaşi fel se procedează cu un cobai martor (nesensibilizat).

Se notează timpul cînd s-a făcut injecţia declanşantă, cînd au apărut fenomenele patologice caracteristice şocului şi timpul scurs pînă la moartea animalului; se face apoi autopsia cobaiului.

Rezultate. După 1-3'; uneori chiar imediat după injecţie, survine la animalul sensibilizat şocul anafilactic, care de obicei este precedat de o perioadă prodromală caracterizată prin : zbîrlirea părului, agitaţie, scărpinarea botului, strănut, tresăriri musculare. Şocul se instalează rapid, brutal şi este caracterizat prin dispnee foarte accentuată cu dilatarea nărilor, deschiderea botului în timpul inspirului, convulsii; animalul se culcă pe o parte şi de multe ori moare. Toţi indicatorii urmăriţi prezintă valori scăzute cu excepţia timpului de coagulare care creşte. La necropsie, animalul prezintă pulmoni destinşi, plini de aer ce acoperă cordul care uneori continuă să mai bată.

Dacă animalul nu moare, chiar doze mai mari din acelaşi antigen injectate i.v. nu mai pot produce şocul anafilactic timp de cîteva zile (perioada refractară).

Interpretare : la cobaiul normal injectarea serului de cal nu determină modificări nocive. La animalul sensibilizat se constată

apariţia şocului anafilactic după o perioadă de 2-3 săptămîni, deoarece acesta este timpul necesar în care se elaborează anticorpii şi se dezvoltă hipersensibilizarea organismului.

La cobai organul de şoc este plămînul. Numeroşi autori au demonstrat că Ac. sensibilizaţi se fixează cu predilecţie în ţesutul pulmonar, aici se eliberează o mare cantitate de histamină, faţă de care musculatura bronho-pulmonară a cobaiului este foarte sensibilă (vezi astmul experimental). Bronhospasmul anafilactic se produce şi în plămînii animalelor sensibilizate perfuzaţi "in vitro", ceea ce demonstrează existenţa reacţiei Ag-Ac în ţesutul pulmonar.

x

x x

Astmul experimental

Tehnică: se plasează un cobai în rezervorul aparatului. Cu ajutorul unui pneumograf se înscriu mişcările respiratorii ale animalului pe un kimograf. Se administrează apoi aerosolii de histamină 1 ‰ timp de 4-5'. In timpul administrării histaminei se urmăreşte apariţia şi evoluţia crizei atît din comportamentul animalului cît şi din înregistrarea grafică a respiraţiei. In acelaşi rezervor se introduce apoi un alt cobai căruia i s-a injectat i.m. cu 20' înainte 0,2 ml fenergan. Se repetă administrarea de aerosoli de histamină.

Rezultate: se constată apariţia la primul cobai a unor tulburări respiratorii accentuate observate clinic şi înregistrate şi pe grafic (fig. 6). Cobaiul injectat în prealabil cu fenergan nu prezintă nici un fel de modificări.

Interpretare: prin administrarea de histamină se produc spasme ale musculaturii bronşice şi bronşiolice care duc la insuficienţă respiratorie continuă. Fenerganul este un anti-histaminic care împiedică apariţia crizei asmatiforme.

Socul anafilactic la şobolan

Tehnică: se sensibilizează şobolanul prin 3 injecţii intraperitoneale a cîte 2 ml ser de cal, la interval de 3 zile. După 15 zile se face injecţia declanşatoare. In prealabil se descoperă

artera carotidă primitivă şi vena jugulară externă. Carotida se pune în legătură cu un manometru cu mercur şi se înregistrează presiunea arterială. Se injectează apoi în vena jugulară externă o,25 ml ser de cal.

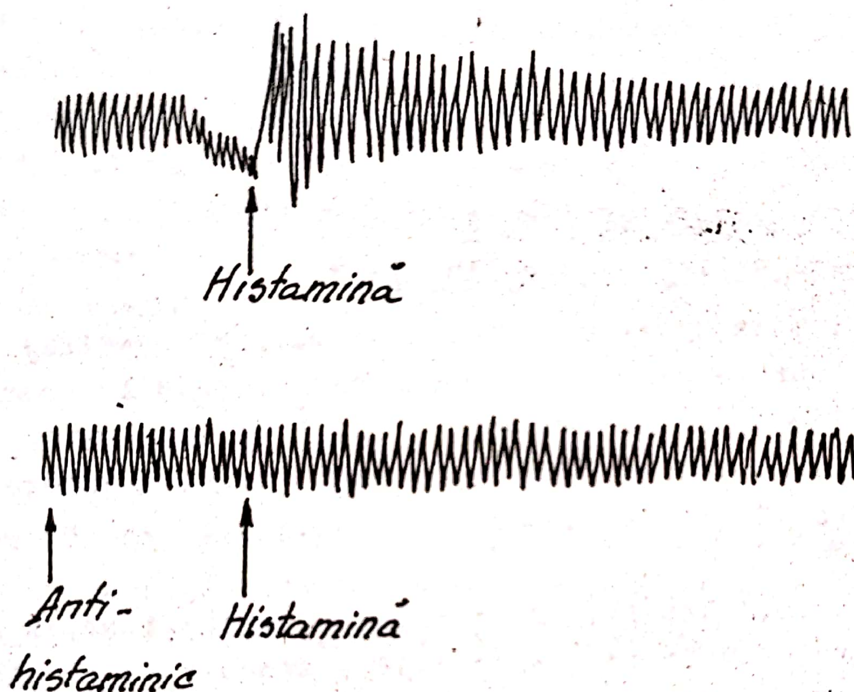


Fig. 6 - Modificările respiratorii din cursul astmului experimental.

Rezultate: animalul prezintă dispnee, crampe abdominale, hipotermie progresivă, colaps. Pe grafic se înregistrează o scădere a tensiunii arteriale, iar animalul de multe ori, moare în timpul experienţei prin oprirea cordului şi a respiraţiei.

La examenul anatomo-patologic, leziunile dominante sînt congestia şi hemoragia în diverse viscere, cu precădere în intestinul subţire.

Interpretare: şocul anafilactic la şobolan îmbracă forma colapsului circulator, iar organul de şoc este constituit din intestinul subţire, unde se produc edem şi hemoragii în submucoasă şi descuamarea membranei mucoase.

x

x x

Formele clinice ale șocului anafilactic la om corespund afectării predominante a unui aparat și sistem :

- forma cardio-vasculară;
- forma respiratorie;
- forma gastro-intestinală;
- forma cutanată.

x

x x

b. Anafilaxia activă locală

Anafilaxia activă locală "in vivo"

Administrarea Ag la animalul sensibilizat specific, pe cale subcutanată, intradermică, intraperitoneală, duce la apariția unei reacții inflamatorii trecătoare la locul de injectare. Dacă doza de Ag administrată subcutanat este mică, reacția generală anafilactică poate fi foarte redusă ca intensitate, sau nesesizabilă clinic.

Tehnica: unui iepure, în prealabil sensibilizat cu ser de cal, i se administrează în vena marginală a urechii 15 ml albastru de tripan 1 %; imediat se injectează subcutanat, pe un flanc depilat, 0,5 ml ser de cal.

Rezultate: în interval de 30 minute se dezvoltă la locul injectării o papulă ce se colorează în albastru.

Interpretare : injectarea Ag declanșează o rapidă eliberare de histamină local și provoacă o dilatare bruscă a capilarelor cu extravazarea serului și a colorantului pe care îl conține.

Anafilaxia activă locală "in vitro"-fenomenul Schultz-Dale

La explicarea mecanismului anafilaxiei au contribuit și experiențele de reproducere a anafilaxiei pe organe izolate. Aceste experiențe au căutat să explice și natura celulară sau umorală a anafilaxiei. Schultz a lucrat pe intestin iar Dale pe uter de cobăiță.

Tehnică : experiența se efectuează pe intestin de iepure

sau cobai, sau pe uter de cobăiţă. Sensibilizarea la iepure se face prin 6-7 injecţii sc. a 1 ml ser de cal (intervalul dintre injecţii 6 zile), iar la cobai prin 3 injecţii intraperitoneale a cîte o,2 ml ser de cal (interval între injecţii 6 zile).

Animalele sînt sacrificate după 14-21 zile prin exsanguinare. Se extirpă şi se izolează in vitro un segment din porţiunea terminală a intestinului subţire de la iepure sau cobai, sau un segment de uter de cobăiţă.

Intr-o baie de organ izolat, cu soluţie Ringer, se introduce unul din fragmentele izolate peste care se adaugă antigenul cu care au fost sensibilizate animalele şi face înscrierea contracţiilor pe kimograf.

Rezultate : înregistrarea pe kimograf arată că pe fondul contracţiilor ritmice obişnuite ale segmentului de intestin, adăugarea serului de cal la lichidul de perfuzie provoacă contractura anafilactică puternică a organului respectiv.

Interpretare : reacţia Ag cu Ac fixaţi pe celulele ţesutului sensibilizat este urmată de eliberarea de histamină care determină contracţia musculaturii netede. Faptul că răspunsul prin contracţie apare pe organe spălate, deci cu Ac circulanţi îndepărtaţi, demonstrează că modificările biologice (eliberare de histamină) sînt consecinţa reacţiei Ag-Ac la nivelul tisular.

c. <u>Reacţia anafilactoidă</u>

S-a demonstrat experimental că o serie de substanţe printre care peptona, agarul, serurile sanguine, pot produce la injectarea i.v. o stare de şoc asemănătoare şocului anafilactic, stare pe care Selye a denumit-o reacţie anafilactoidă.

Această formă de şoc se produce la prima injectare, neexistînd deci indicii pentru existenţa unor Ac.naturali faţă de substanţa respectivă.

Tulburările se datoresc eliberării de substanţe biologice active endogene în urma unor procese biochimice declanşate de agentul anafilactoid.

Deci leziunea biochimică în anafilaxie şi în reacţia anafilactoidă este aceeaşi, mecanismul de producere al ei este diferit.

In anafilaxie eliberarea de histamină şi alţi mediatori este urmarea reacţiei Ag-Ac, iar în stările anafilactoide este urmarea acţiunii directe pe membrana celulară a agentului determinant.

Socul peptonic

Tehnica : Se anesteziază un cîine cu cloraloză(11 cg/kg. corp) după ce a fost fixat pe masa de operaţie. Se recoltează sînge din vena safenă externă pentru numărătoare de globule albe. Se descoperă artera carotidă primitivă; iar prin laparatomie abdominală se evidenţiază ficatul. Se montează apoi dispozitivele pentru înregistrarea tensiunii arteriale şi pentru înregistrarea modificărilor de volum hepatic care vor fi înscrise pe un kimograf. Se aplică pneumograful pe regiunea toracică şi se pune în legătură cu o tobiţă Marey pentru a înregistra mişcările respiratorii.

Timp de 5-6 minute se înregistrează un fond al tensiunii arteriale, al mişcărilor respiratorii şi ale volumului hepatic.

Se injectează i.v. o,5-1 ml/kg.corp soluţie peptonă,White. Se urmăresc curba tensională, modificările respiratorii şi de volum hepatic. Se recoltează sînge din vena safenă externă pentru numărătoarea de globule albe. După 6o de minute se injectează din nou soluţie de peptonă în aceeaşi cantitate; se urmăresc modificările apărute pe grafic şi se recoltează sînge pentru numărătoarea de globule albe.

Rezultate: după injecţia de peptonă, se observă (fig. 7) o scădere rapidă a tensiunii arteriale însoţită de mişcări respiratorii frecvente şi de amplitudine redusă urmate la scurt interval de timp de rărirea şi chiar dispariţia lor. Inscrierea volumului hepatic arată creşterea acestuia. După 1-2 minute T.A.începe să crească lent revenind la nivelul iniţial, în 5-6 minute. Mişcările respiratorii apar din ce în ce mai frecvente şi cu o amplitudine ce se apropie de normal. A doua administrare a peptonei determină scăderea tensiunii arteriale mai redusă în raport cu cea observată după prima injecţie, iar revenirea la nivelul iniţial se face într-un timp scurt. Aceleaşi fenomene se observă şi în ceea ce priveşte modificările respiratorii şi de volum hepatic.

Interpretare : hipotensiunea care se produce ar fi datorită eliberării histaminei din celule,de către peptonă. Iniţial

hipotensiunea s-ar produce prin vasodilatația metaarteriolelor și sfincterelor precapilare care depășesc ca intensitate acțiunea constrictivă a histaminei asupra arteriolelor și venulelor ; concomitent permeabilitatea capilarelor este foarte crescută. Această hipotensiune este întreținută și prin constricția venelor supra-hepatice care determină creșterea volumului hepatic cu stază în sistemul port. Scade aportul sanguin la cordul drept, iar consecutiv se produc tulburări respiratorii, sanguine, metabolico-hipoxice etc.

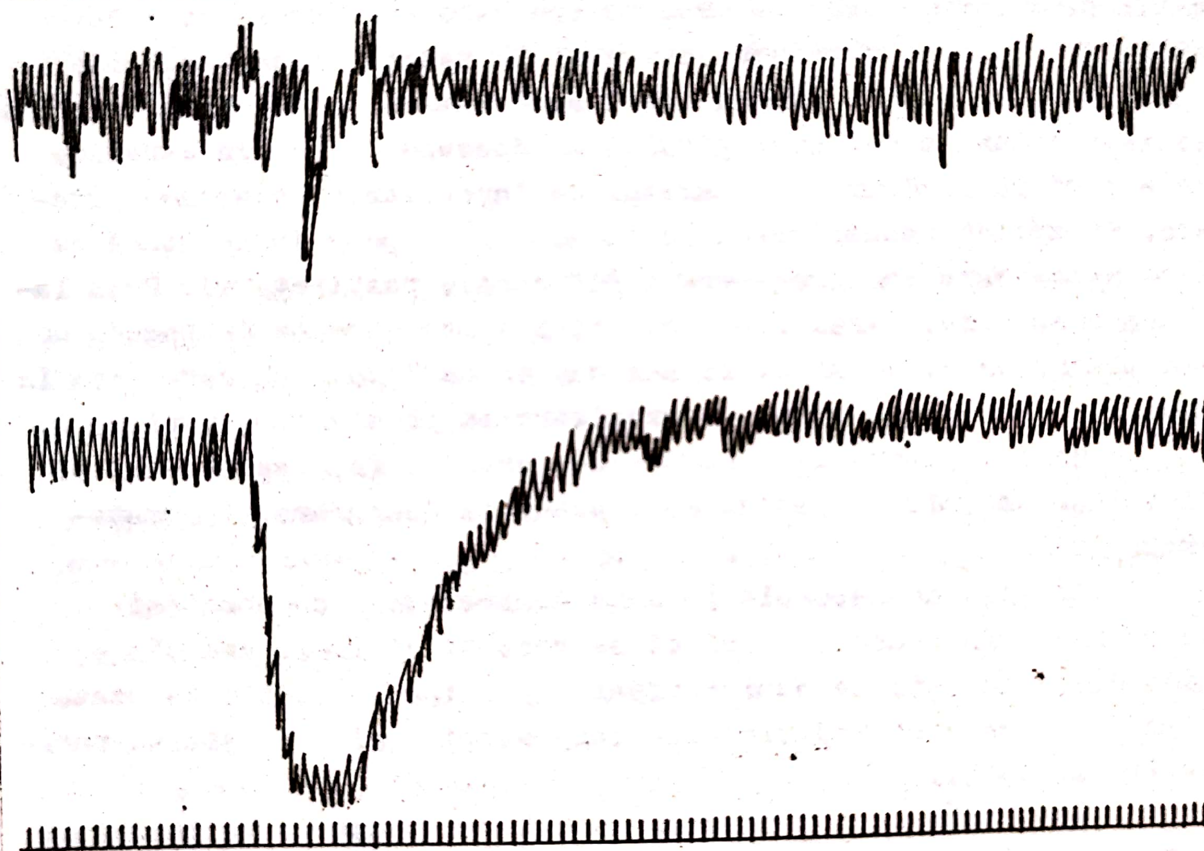


Fig. 7 - Șocul peptonic la câine (de sus în jos: respirația, tensiunea arterială, timpul)

2. Hipersensibilizarea prin Ac citotoxici-citolitici. Reacția de tip II

In fenomenele alergice de tip citotoxic și citolitic reacția imună este îndreptată față de un Ag aflat pe membrana

celulară. Ag este fie un constituent normal al membranei celulare, ca de exemplu Ag eritrocitare din sistemul ABO sau Rh, fie un component devenit Ag în urma fixării unei haptene (de exemplu medicamente).

Intîlnirea Ag cu Ac specific generează o leziune a membranei celulare a cărei gravitate imediată depinde de fixarea complementului.

Socul heterotransfuzional

Tehnica lucrării : cîinele, în prealabil sensibilizat cu hematii de iepure, fixat pe masa de operaţie este anesteziat cu cloraloză, apoi se introduce cateterul în vezica urinară de unde se scot 5-10 ml lichid pentru efectuarea sumarului de urină. Printr-o incizie mediană în regiunea gîtului se descoperă una din carotide care e pusă în legătură cu aparatul de înregistrat tensiunea arterială. Se aplică pneumograful pe torace şi se pune în legătură cu tobiţa Marey care va înregistra modificările respiratorii. Prin laparatomie se evidenţiază lobii hepatici între care se introduce un balon mic de cauciuc umplut cu aer sau cu un lichid şi care vine în legătură cu instalaţia pentru înregistrarea presiunii hepatice.

Se înregistrează valorile de fond ale TA, respiraţiei şi variaţiilor de volum hepatic. Se efectuează hemograma şi hematocritul.

Se fixează iepurele pe masa de operaţie, se anesteziază cu eter iar prin puncţie cardiacă se recoltează 10-20 cmc sînge, pe citrat de sodiu care se administrează la cîine i.v., cît se poate de lent. Se urmăresc modificările care survin prin cercetarea parametrilor amintiţi.

Rezultate : la 2-3' după injectarea sîngelui heterolog, se constată la cîini scăderea tensiunii arteriale, creşterea volumului hepatic, o respiraţie frecventă şi superficială. Valorile hematocritului ca şi numărătoarea hematiilor arată o scădere a numărului de eritrocite. Serul sanguin este roşu iar în urină se constată prezenţa albuminei şi a hematiilor.

Interpretare : şocul posttransfuzional are la bază o reacţie antigen-anticorp. Anticorpii aflaţi în plasma primitorului



reacţionează cu aglutinogenii din hematiile donatorului. Hematiile donatorului în urma aglutinării formează microtrombuşi la nivelul capilarelor (glomerulare, peritubulare, pulmonare, etc.), determinînd ischemie şi anoxie. Concomitent se produce liza hematiilor şi scăderea numărului de eritrocite iar serul se colorează în roşu. Activarea complementului (9 sau 11 fracţiuni proteice active) interacţionează pentru desăvîrşirea lizei iniţiate de Ac. In acelaşi timp PMN şi mastocitele eliberează amine vasoactive, plachetele eliberează serotonină şi factori activatori ai proteinelor coagulării, se activează şi sistemul kininic plasmatic, ceea ce declanşează starea de colaps, din faza iniţială a şocului heterotransfuzional.

x

x x

In clinica umană un exemplu de reacţie alergică de tip citotoxic produsă prin Ac dirijaţi contra unei celule normale, îl constituie boala hemolitică a nou născutului prin incompatibilitatea Rh sau/şi prin incompatibilitate în sistemul ABO.

In incompatibilitate Rh, anticorpi produşi de mamă faţă de Ag D al eritrocitelor fetale pătrunşi în circulaţia fătului, îmbracă eritrocitele. Acestea devin sferocite şi sînt oprite în sistemul reticulohistiocitar fetal, în special în splină unde sînt fagocitate şi hemolizate.

In incompatibilităţile în sistem ABO atît în boala hemolitică a nou născutului cît şi în accidentele posttransfuzionale, hemoliza are loc atît intravascular (datorită prezenţei hemolizinelor anti-A şi anti-B) cît şi intratisular.

<u>Determinarea grupelor sanguine şi a factorului Rh</u>

<u>Determinarea grupelor sanguine din sistemul OAB</u>

In sistemul OAB există 4 grupe distincte

Determinarea acestor grupe sanguine se face prin două metode :

a) Determinarea aglutinogenelor eritrocitare (proba Beth-Vincent)

b) Determinarea aglutininelor din plasmă (proba Simonin).

TABEL NR.II

Grupa	Globule roșii (Aglutinogen)	Serul sanguin (Aglutinine)	Formula completă
O_1	Fără aglutinogen	Aglutinine (anti-A și anti-B) α și β	O(I) αβ
A_{II}	Aglutinogen A	Aglutinine β(anti-B)	A(II) β
B_{III}	Aglutinogen B	Aglutinine α(anti-A)	B(III) α
AB_{IV}	Aglutinogen A+B	Fără aglutinine = 0	AB(IV) 0

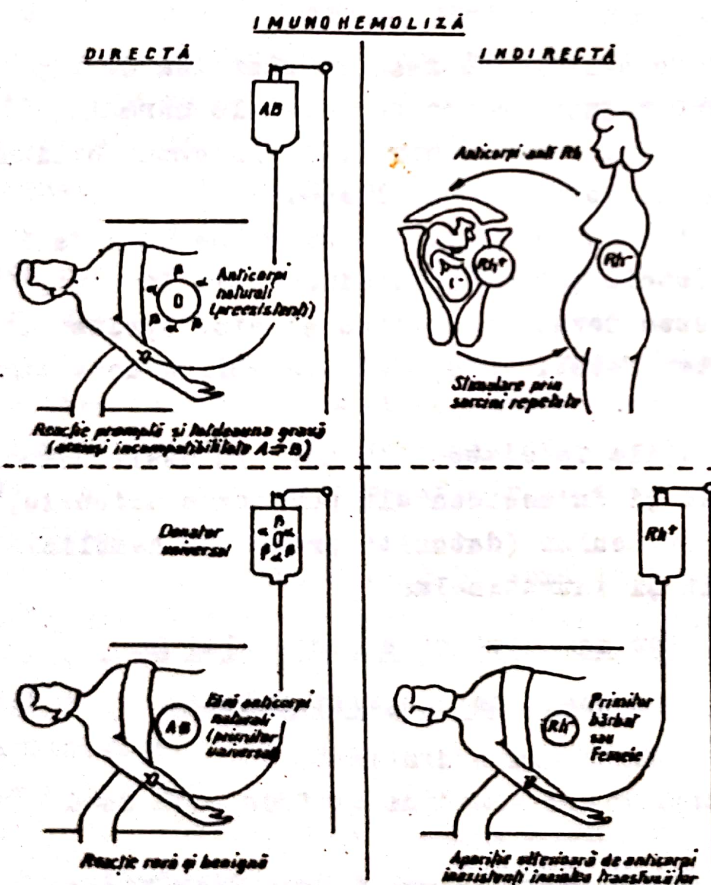


Fig. 8
Reprezentarea schematică a mecanismelor de producere a imunohemolizei prin transfuzii și prin sarcină.

O,A,B, AB, Rh = antigene (aglutinogene)
- anticorpi preexistenți în sîngele primitorului (aglutinine)(După Al.Vîlcu).

Determinarea aglutinogenelor

Proba Beth-Vincent

Metoda de lucru: pe o lamă se pune o picătură din ser hemotest O,A şi B, în ordine de la stînga la dreapta. Peste cele trei picături se adaugă cîte o picătură cam de lo ori mai mică de sînge capilar sau suspensie eritrocitară. Cu trei colţuri diferite ale unei lame curate se amestecă eritrocitele cu serul hemotest. Rezultatul se citeşte în primele 2-3 minute.

După felul aglutinării obţinute în cele trei picături se determină grupul sanguin (fig. 9).

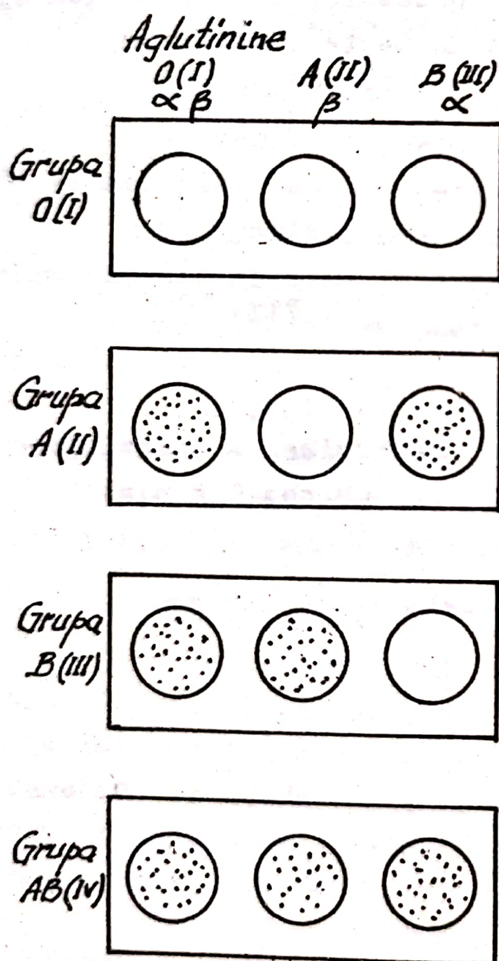


Fig. 9 Determinarea aglutininelor (proba Beth-Vincent).

Grupa O (I)

= aglutinare absentă; aglutinogenele eritrocitare lipsesc.

Grupa A (II)

= aglutinare în prima şi în a treia picătură (cu aglutinină a serului O (I) şi B (III).

Grupa B (III)

= aglutinare în prima şi a doua picătură (cu aglutinine a serului O (I) şi A (II).

Grupa AB (IV)

= aglutinare în cele trei picături ceea ce dovedeşte prezenţa ambelor aglutinogene eritrocitare.

Determinarea aglutininelor

Proba S i m o n i n

Metoda de lucru : se pun pe lamă trei picături din serul de cercetat şi se adaugă peste fiecare din ele cîte o picătură,cam de aproximativ de 10 ori mai mică de suspensie de eritrocite O,A şi B în plasma lor proprie.

După 2-3 minute se citeşte rezultatul (fig. 10)

Grupa O (I) $\alpha\beta$ = aglutinare în a 2-a şi a 3-a picătură (cu aglutinogen A şi B);

Grupa A (II) β =aglutinare în a 2-a picătură(cu aglutinogen B);

Grupa B (III) α = aglutinare în a 3-a picătură(cu aglutinogen A);

Grupa AB (IV) = lipsă de aglutinare în toate picăturile.

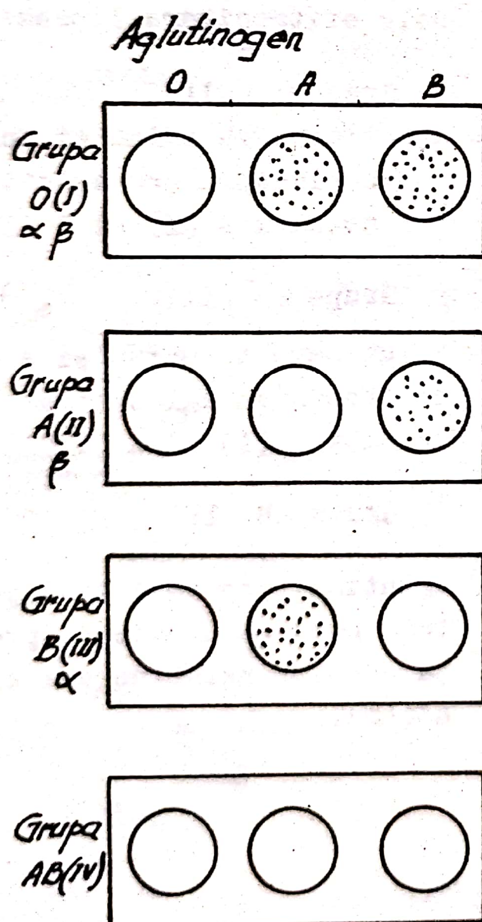


Fig. 10

Determinarea aglutininelor (Proba Simonin)

Cauzele de eroare se datoresc fie unei aglutinări nespecifice, fie lipsei de aglutinare în cazurile în care ar trebui să apară.

<u>False reacţii pozitive</u>

a) determinarea la temperaturi scăzute (mese reci, temperatura sub 15°C);

b) serul test (Beth-Vincent) sau eritrocite test (Simonin) infectate;

c) prezenţa de globuline în exces (VSH crescut, boli infecţioase, femei perioada menstruală);

d) pseudoaglutinare sau aglutinare în fişicuri fenomenul dispare prin adăugare de ser fiziologic.

<u>False reacţii negative</u> :

a) serul hemotest are titrul slab prin depăşirea perioadei de valabilitate sau conservare necorespunzătoare;

b) apariţia hemolizei din cauza serului test proaspăt care conţine alexină şi care maschează aglutinarea;

c) utilizarea unei suspensii prea concentrate de eritrocite;

d) citire înainte de 2 minute de la punere în contact a eritrocitelor sau serul respectiv;

e) serul bolnavului (proba Simonin) are titrul slab de aglutinine (aşa cum e la bătrîni).

<u>Determinarea factorului Rh</u>

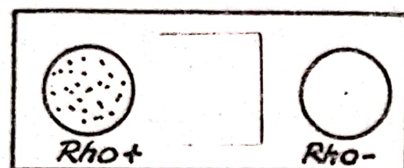
Tehnica determinării pe lamă: sîngele este recoltat din pulpa degetului sau prin puncţie venoasă. Cu o pipetă Pasteur se pune într-un tub de hemoliză o cantitate de o,5-1 ml sînge. După coagulare se sparge cheagul cu vîrful pipetei şi se absoarbe o picătură de suspensie de eritrocite în ser propriu. Se procedează identic la recoltarea eritrocitelor cunoscute Rho^+ şi Rho^-.

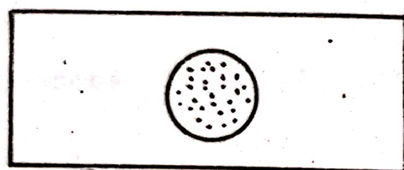
Pe o lamă se pune o picătură mare de ser anti-Rho, care se amestecă cu o picătură din suspensia de eritrocite de cercetat.

Amestecul se face cu colţul unei lame curate. Pe a doua lamă se repetă aceeaşi operaţie cu eritrocitele cunoscute Rho^+ şi Rho^-. Lamele sînt aşezate în cutia Petri pe o baghetă de sticlă în camera

umedă, pentru a evita uscarea picăturilor de sînge.

Se așează la termostat la 37° și se citește după 1-2 ore. Insuficienta incubare la 37° duce la erori. Timpul obligatoriu minim de incubare este de 1/2 oră.





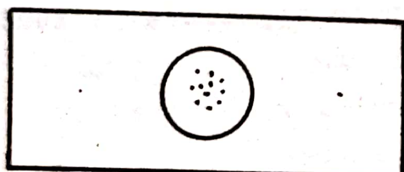


Fig. 11 - Determinarea factorului Rh pe lamă

Citirea rezultatelor :

1. Dacă sîngele de cercetat este aglutinat, sîngele este Rho pozitiv.

2. Lipsa de aglutinare cu eritrocitele de cercetat indică un sînge Rho negativ. Reacția este considerată negativă numai după 2 ore la 37°.

3. La probele intens pozitive, aglutinarea prezintă grunji net vizibili; la cele slab pozitive prezintă un contur crenelat al butonului de hematii.

4. In picăturile de control, eritrocitele Rho-pozitive trebuie să fie aglutinate, iar cele Rho-negative rămîn în suspensie.

3. Hipersensibilizarea specifică imediată prin complexe imunosolubile.

Reacția de tip Arthus activ

Tehnică: se injectează la 4-5 iepuri subcutanat la nivelul labei anterioare sau posterioare din 4 în 4 zile sau din 6 în 6 zile ser de cal cîte 5 ml. E necesară sensibilizarea mai multor animale, căci o parte pot muri prin șoc anafilactic generalizat iar o parte (cca 30 %) sînt refractari și nu dezvoltă fenomene de anafilaxie locală. Se urmăresc după fiecare injectare fenomenele locale.

Rezultate : se constată că rezorbția primelor doze de ser se face cam în 4-5 ore fără nici o reacție locală. Ulterior rezorbțiile se fac din ce în ce mai greu, apărînd la locul inoculării noduli care se necrozează și sînt urmați de escare.

Interpretare : în urma primelor injecții apar anticorpi specifici circulanți a căror concentrație în ser crește treptat.

Reintroducerea Ag produce precipitarea complexelor Ag-Ac şi depozitarea lor perivascular. Apare o încetinire a circulaţiei capilare şi leziuni endoteliale. In venule se formează mase de plachete, polinucleare, limfocite, macrofage şi eozinofile atrase prin activarea complementului. Leziunile endoteliale şi distrugerea plachetelor declanşează procesul de coagulare intravasculară, de asemenea apare fagocitarea excesivă a complexelor Ag-Ac, cu lezarea consecutivă a structurilor anatomice vecine pereţilor vasculari.

B. Unele modelări experimentale ale stărilor de hipersensibilizare imunologică de tip întîrziat, celulare. Reacţia de tip tuberculinic. Reacţia de tip IV.

In această reacţie anticorpii sînt reprezentaţi de limfocite specific sensibilizate (T). Intîlnirea antigenului (b.Koch, dinitroclorobenzen, hetero sau homogrefă, structuri self modificate, etc.) cu limfocitele capabile să-l recunoască, este urmată de proliferarea acestora (mitoze) şi eliberarea de limfokine, ca şi atragerea macrofagelor, producînd infiltratul cu celule mononucleate şi apariţia tulburărilor caracteristice procesului inflamator.

Homogrefa de piele la şobolani. Demonstrarea răspunsului de "second set"

Tehnica : 2 şobolani adulţi, anesteziaţi cu eter, sînt fixaţi pe masa de contenţie în decubit ventral.

In regiunea latero-dorsală dreaptă la ambele animale se epilează două zone de aceeaşi mărime şi se dezinfectează cu alcool 60°.

Cu ajutorul unei lame se detaşează de la fiecare animal lambouri de piele (la limita dintre derm şi epiderm) de mărime egală, transferîndu-se de la un animal la celălalt. Se suturează cu fire de păr de cal se face pansament steril, care se schimbă la intervale diferite de timp, după nevoie.

Rezultate : după aproximativ 10 zile de la transplant grefonul se necrozează şi este eliminat. Histopatologic se constată începînd din ziua a 3-a dezvoltarea unui infiltrat limfoplasmocitar. Deşi există o tendinţă la revascularizarea grefei în final apare distrugerea epiteliilor tegumentare (necroza grefei) prin trombozarea

vaselor sanguine.

Interpretare : diferența în structura antigenică dintre grefon și primitor duce la apariția procesului de respingere efectuat de limfocite.

Răspunsul de second set

După 3 săptămîni se va efectua pe aceleași animale, după aceeași tehnică, o nouă grefă de piele.

Rezultate: grefa este eliminată rapid în aproximativ 6 zile. Histopatologic se constată o reacție celulară precoce (în 24 ore) la marginile grefonului și apariția precoce a necrozei.

Interpretare: prima grefă a sensibilizat primitorul. Același material grefat este recunoscut și respins rapid de limfocite specific sensibilizate.

C. Stările de hipersensibilizare nespecifică

Fenomenul Schwartzman

Tehnica: sensibilizarea iepurelui se face prin introducerea intradermică la nivelul flancurilor, unde s-a depilat o suprafață de 4 x 4 cm, de o,1-o,2 ml toxină obținută prin filtrarea prin filtrul Chamberland a unei culturi de 6 zile de bacili coli. După 24 de ore se administrează pe cale i.v. 5 ml din aceeași toxină. Se urmăresc fenomenele ce survin la locul unde s-a inoculat doza sensibilizantă.

Rezultate : la iepurele sensibilizat în prealabil, după injectarea i.v. a dozei de toxină de bacili, apare în regiunea depilată o hiperemie cu un ușor edem. Aceasta evoluează rapid, apare o reacție hemoragică sub formă de puncte separate ce se măresc și devin confluente, acoperind toată aria de difuziune a filtratului injectat local. Fenomenul începe cam la 3o de minute de la administrarea injecției declanșante și reacția devine intens hemoragică după 2-3 ore.

Examenul histologic al leziunii locale arată că procesul patologic își are sediul în venule și capilare care sînt dilatate și cuprind depozite de plachete.

Interpretare: Endotoxinele bacililor gram-negativi sînt

antigeni glucido-lipido-protidici, în care componenta proteică este fracţiunea ce le conferă antigenitatea, fracţiunea polizaharidică este suportul specificităţii, iar cea lipidică este sensibilizantă . Se pare că fenomenul Schwartzman apare pe organisme sensibilizate anterior (prin liza bacteriilor intestinale şi trecerea toxinelor în circulaţie), astfel că prima inoculare intradermică ar juca rolul unui rapel ce face ca titrul anticorpilor să crească rapid, iar cea de a doua injectare a endotoxinei crează condiţii combinative pentru formarea unor cantităţi mari de complexe antigen-anticorp.

Se pare că leziunea biochimică constă din acţiunea substanţelor vaso-active şi a enzimelor lisosomale eliberate prin distrugerea polinuclearelor, celule ce manifestă o mare sensibilitate la prezenţa endotoxinelor bacteriilor gram negative. Eliberarea acestor substanţe sub influenţa fie a endotoxinelor, fie a complexelor antigen-anticorp este responsabilă de producerea tulburărilor vasculare şi de coagulare şi de necroza la locul de inoculare.

Fenomenul Sanarelli este rezultatul unei hipersensibilizări nespecifice cu caracter general.

Atît injecţia preparantă cît şi cea declanşantă se fac (la interval destul de scurt) pe cale i.v., substanţele utilizate în prima etapă cît şi în cea de a doua nu au înrudire antigenică

Probabil prin acelaşi mecanism (descris la fenomenul Schwartzman) de eliberare de substanţe vasoactive şi enzime din polimorfonucleare se produce contracţia arterelor periferice, vasodilataţie splanhnică ceea ce are ca urmare scăderea tensiunii arteriale, leucopenie (scăderea polinuclearelor şi monocitelor) , trombocitopenie, apariţia coagulării diseminate i.v., necroza corticalei renale bilateral. Clinic animalul prezintă hipotermie şi hipotensiune progresivă, convulsii şi adesea moarte. La necropsie vasodilataţie în cavitatea abdominală şi stază renală în toate viscerele.

x

x x

In clinica umană aceste manifestări de hipersensibilizare nespecifică pot fi incriminate în patogenia diverselor stări de şoc.

UNELE TESTE DE EXPLORARE IMUNOLOGICA

I. Teste nespecifice, orientative ce pun în evidență capacitatea reactivă a sistemului imunocompetent.

- Teste " in vitro " -

1. Explorarea efectorilor celulari

a. Explorarea fagocitelor circulante

Explorarea fagocitozei :
Determinarea procentului de celule fagocitare
Determinarea indexului fagocitar
Determinarea activității bactericide a leucocitelor

- Studiul diapedezei
- Studiul enzimelor leucocitare
- Testul NBT

b. Explorarea limfocitelor circulante (identificarea limfocitelor T și B):

Electroforeza limfocitelor
Testul rozetei
Testul transformării blastice (TTB) în prezența fitohemaglutininei.

2. Explorarea efectorilor umorali

a. Determinarea complementului seric total și al fracțiunilor
b. Cercetarea puterii opsonizante a serului
c. Imunelectroforeza

- Teste " in vivo " -

1. Studiul organelor limfoide prin biopsie ganglionară, splenică
2. Studiul medulogramei
3. Intradermoreacție la fitohemaglutinină (PHA)

II. Teste pentru depistarea hipersensibilizării specifice:

- Teste " in vitro " -

1. Explorarea activării specifice a limfocitului B :

a. Determinarea anticorpilor circulanți specifici pentru antigene microbiene, virale, tisulare.

b. Identificarea complexelor Ag-Ac circulante sau în țesuturi lezate (recoltarea de fragmente de țesut prin puncția biopsie-renală, hepatică, membrane sinoviale, etc.).

- Imunofluorescență
  Marcarea antigenului cu radioizotopii metalelor grele
  Cromatografie
  Ultracentrifugare

c. Explorarea activării specifice a limfocitului T :

Testul transformării blastice a limfocitelor în prezența antigenului.
Evidențierea secreției de limfokine :
Testul de inhibiție a migrării macrofagelor
Testul de citotoxicitate mediată celulară
Determinarea factorului de transfer.

- Teste " in vivo " -

1. Reacția Shick
2. Testul de hipersensibilitate cîștigată la dinitroclorobenzen
3. Teste pentru depistarea alergenului :
   - cutireacții
   - intradermoreacții

METODICA SI INTERPRETAREA UNOR TESTE IMUNOLOGICE
- Explorări "in vitro" -

Explorarea fagocitozei :

Explorarea celulelor fagocitare furnizează relații asupra puterii totale de apărare fagocitară a sîngelui, reflectînd în mod indirect și participarea mononuclearelor macrofagice fixe, tisulare. Este dovedit că există o dinamică de reînoire a macrofagelor tisulare pe seama monocitelor circulante.

Determinarea procentului de fagocitoză: se va face numărătoarea leucocitelor și formula leucocitară (vezi cap.Fiziopatologia globului alb). Se face suma procentului de leucocite fagocitante (PN și M).

Valoare normală medie : 75 %.

Determinarea indexului fagocitar "in vitro" înseamnă aprecierea puterii de înglobare a leucocitelor față de germeni sau particule inerte, ca de exemplu latex. Metoda explorează intervenția nespecifică a fagocitelor în răspunsul imun.

Sîngele venos total, recoltat pe anticoagulant, este pus în prezența unei concentrații mari de particule antigenice (stafilococ nepatogen, latex) și după o incubare de 30 minute la 37^0, se va aprecia pe frotiu capacitatea de înglobare a leucocitelor.

La lucrarea practică se va determina puterea fagocitară a leucocitelor circulante la șobolani normali și la șobolani purtători de tumoră malignă Guérin, varianta solidă, după 15 zile de la transplant.

Tehnica : se recoltează sînge prin puncție cardiacă de la animalele martor și de la cele purtătoare de tumoră, într-o seringă heparinizată (adică spălată cu heparină). Din sîngele recoltat se face numărătoarea de leucocite și formula leucocitară; 1 ml de sînge este păstrat steril pentru efectuarea testului fagocitozei. In eprubete de hemoliză siliconizate se introduc cu o micropipetă (pipetă capilară) 0,05 ml suspensie de latex (Bacto-Latex 0,81 Difco USA) peste care se adaugă 1 ml din sîngele recoltat prin puncție cardiacă în condiții sterile. Conținutul se agită prin scuturare. Eprubetele astfel pregătite sînt incubate 60 minute la 37^0. In timpul incubației conținutul eprubetelor se agită prin scuturare la interval de 10 minute.

Imediat după incubare dintr-o picătură de mixtură sînge-latex se fac frotiuri ce se usucă la un curent de aer. Se colorează prin metoda May-Grünwald-Giemsa.

Examinarea se face la microscop cu obiectivul cu imersie, (ocular 17 x sau 19 x), citindu-se pe mijlocul lamei leucocitele care conțin particule de latex intracelular (nu ținem seama de particulele ce aderă de suprafața celulei).

Se evaluează puterea de înglobare a fagocitelor alcătuind la 100 celule un scor:

- PNN și M care nu conțin particule înglobate 0 puncte
- PN și M care conțin 1-10 particule înglobate 1 punct

- PN şi M care conţin 11-30 particule înglobate 2 puncte
- PN şi M care conţin peste 30 particule înglobate 3 puncte

Rezultate :

Numărul de leucocite/mmc: la animalul normal 9.000
la canceros 10.000

Procentul de celule fagocitare: normal 30 %
canceros 35 %

Putere fagocitară scor "

scor 3 :	28 % la normal,	58 % la animalul purtător de tumoră	
scor 2 :	16 % "	15 % " " "	
scor 1 :	12 % "	13 % " " "	
scor 0 :	41 % "	14 % " " "	

Interpretare : tumora malignă Guérin determină în primele faze de evoluţie o activare a sistemului imunologic, care în testul aplicat se reflectă prin creşterea procentului de fagocite ce au realizat scorul 3.

Determinarea enzimelor leucocitare se face oferind acestor enzime substrate de acţiune, cunoscîndu-se afinitatea tinctorială a compusului chimic rezultat. Se va aprecia astfel NADH-oxidaza, glutation-peroxidaza, mieloperoxidaza.

Testul NBT (nitroblautetrazolium) : oxidul galben de NBT este redus sub influenţa enzimelor leucocitare la forma sa insolubilă de particule de formazan. Acestea vor colora celulele în bleu-azur. Leucocitele normale se colorează în procent de 60-90 %. Reacţia are loc sub influenţa NADH-oxidazei şi a activităţii şuntului hexozomonofosfat. Valoarea practică a testului este însă în prezent controversată deoarece s-a constatat că şi alţi factori din ser, chiar şi unele proteine ale serului pot pozitiva testul. Proba rămîne valabilă numai ca o posibilitate de depistare a incompetenţei metabolice a leucocitelor în boala granulomatoasă cronică a copilului.

Studiul diapedezei: se efectuează prin aplicarea unei lamele de sticlă pe o mică eroziune cutanată, care constituie o cauză de declanşare a unei reacţii inflamatorii. Leucocitele migrate în zona iritată vor trece prin diapedeză pe suprafaţa lamelei putînd fi evidenţiate prin coloraţie obişnuită.

Testele prezentate mai sus, în diverse condiții patologice dau relații asupra gradului de activare a leucocitelor. Astfel creșterea valorilor lor poate fi întîlnită în toate bolile în care este implicat mecanismul de apărare imunologic : infecții bacteriene, primele faze ale neoplaziei , rejetul grefelor, sindroame autoimune (tiroidita Hashimoto).

Scăderea valorilor obținute prin cercetarea activității leucocitelor apare în stările patologice ce afectează seria leucocitară primar (leucemia mieloidă, agranulocitoze, boala granulomatoasă) sau secundar (sindroame pluricarențiale, cetoza diabetică, etc.) .

Explorarea limfocitelor circulante (identificarea și determinarea procentuală a limfocitelor T și B, depistarea activării specifice a lor).

Electroforeza limfocitelor: permite separarea acestor celule după viteza de migrație într-un cîmp electric, fiind electronegative ele migrează către polul pozitiv.Viteza de migrație a limfocitelor T, este mai mică în prezența antigenului sensibilizant. Limfocitele T sînt mai rapide decît cele B.

Testul rozetei - se realizează prin cuplarea la fața membranei limfocitare a cel puțin 2-3 hematii.

Rozeta E: limfocitele T de om, incubate cu hematii de oaie, formează rozete spontane, deoarece pe suprafața celor două categorii de celule se găsesc molecule complementare. Procentul de rozete după diverși autori ar fi în medie 60 ± 15 %. Același procentaj de limfocite T se obține și prin electroforeză.

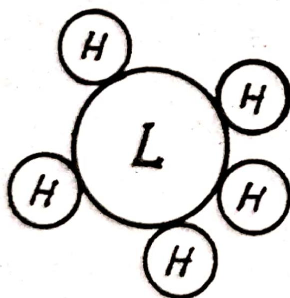


Fig. 12 Reprezentare schematică a rozetei E
L= limfocit T uman
H= hematie de oaie

Tehnica este destul de laborioasă cuprinzînd următoarele etape : spălarea și pregătirea unei suspensii de hematii de oaie de cca $3,2 \times 10^5$/mmc. Izolarea limfocitelor din plasma a cca 20 ml sînge venos prin centrifugare în gradient de densitate (ficol sau polivinil pirolidon 10 % - Odiston). După izolare și spălare în mediu IC-65, limfocitele sînt aduse la

o concentrație de 2×10^6/ml, utilizată în toate tehnicile de rozetare. Amestecul a o,5 ml suspensie de limfocite și o,5 ml suspensie de hematii de oaie (E) și incubare 10-15' la baie de apă 37°.
Centrifugare 1o' (la 2ooo rotații/min. într-o centrifugă cu rotor basculant, preferabil cu răcire la 4°).
Incubare la frigider +4° peste noapte (cca 16 ore).
Se adaugă apoi formol 2%, cîte o,4 ml în fiecare tub și se resuspendă sedimentul de celule prin rotire energică în jurul axului longitudinal a eprubetei.
Citirea rezultatelor se face în camera Türk, sau simplu între lamă și lamelă (se poate anterior face o colorare a celulelor cu cristal violet o,o2 % - o,3 ml în fiecare tub).

Se numără toate limfocitele de pe un cîmp urmărindu-se determinarea procentului acelora care au legat pe membrană hematii. In general este bine de numărat 3oo-4oo de celule pentru corectitudinea procentajului de rozete.

Timpul de incubare de cca 16 ore determină o rozetare aproape completă. Se pot face și incubări mai scurte (3o'), dar se obține un procent mai mic de rozete.

Rozeta EAC : explorează limfocitele B deoarece numai aceste celule sînt purtătoare de receptori pentru complement.

Tehnica :

Se acoperă hematiile de oaie spălate cu o mică cantitate (neaglutinantă) de anticorpi antihematii de oaie (preparați prin imunizarea iepurelui) și cu complement seric obținut din ser de șoarece. Se obțin astfel hematii EAC (eritrocite, anticorpi,complement).

Se amestecă suspensia de eritrocite EAC cu suspensia de limfocite.

Se incubează în baie de apă la 37° supusă unui agitator magnetic timp de 3o minute.

Citirea și exprimarea rezultatelor se face ca și la rozeta E.

Valori normale între 11 și 4o %. Se va ține seama și de faptul că un procent foarte mic de limfocite T pot avea receptori pentru complement.

Testele de rozetare prezentate permit o apreciere cantitativă și funcțională a limfocitelor circulante, fără a furniza date în legătură cu Ag. sensibilizant. De exemplu în bolile autoimune cu mecanism

celular, procentul de rozete E este foarte crescut, de asemenea în rejetul grefelor şi în agamaglobulinemia Bruton, etc.; scăderea acestui procent o găsim în boala de iradiaţie, leucemia limfoidă cronică, candidoze cutaneo-mucoase, tumori timice, etc.

Testul transformării blastice a limfocitelor

— Testul de transformare blastică (TTL) în prezenţa fitohemaglutininei (PHA) a fost introdus după descoperirea întîmplătoare făcută de Osgood şi Rigas în 1955, a proprietăţilor PHA de a reîntineri limfocitul mic. S-a demonstrat că atît PHA cît şi concanavalina A se comportă ca agenţi mitogeni nespecifici pentru limfocitul T. Adausul de PHA la o cultură de limfocite umane face ca după 5 zile să se găsească în cultură limfocite mărite de volum, cu accentuarea bazofiliei citoplasmatice şi dezvoltarea unei reţele ergastoplasmice evidente. Este interesant faptul că dacă stimularea încetează limfocitele revin la aspectul iniţial . Procentul de celule ce se transformă blastic în prezenţa acestor mitogeni este de 60 %. Citirea se poate face pe frotiuri colorate panoptic sau prin metode izotopice; pentru sinteza de ARN, în procesul de întinerire al celulei, se încorporează o cantitate mare de timidină din mediul de cultură. Marcarea cu tritiu radioactiv a timidinei dă relaţii asupra populaţiei angajată în transformarea blastică.

— Testul de transformare blastică (TTL) în prezenţa antigenului sensibilizat. Limfocitul T sensibilizat conţine în membrană receptori capabili de a recunoaşte antigenul; după 15 min. de la contactul cu antigenul sensibilizant (celulă tumorală, bacil Koch omorît) apare o creştere a fosforilării nucleoproteinelor, activarea histonelor, creşterea sintezei proteice, creşterea AMPc.

După 4 ore în mediul de cultură pot fi determinaţi factori secretaţi de limfocitele sensibilizate (MIF, factori mitogeni, factori citotoxici). După 36 de ore începe sinteza ADN şi eliberarea în mediul de cultură a unor enzime necesare mitozelor, apar primele diviziuni celulare; maximum de blaşti se determină la 4 zile.

Limfoblaştii din cultură se vacuolizează şi se distrug, pe cînd cei din ţesuturi redevin limfociţi mici care păstrează în genom informaţia antigenică.

Practic, limfocitele bolnavului studiat se repartizează după separare în trei eprubete : martor negativ, adaosul de antigen sensibilizant, adaosul de PHA (mitogen nespecific). Proba se citește după 5 zile, rezultatul fiind semnificativ dacă în eprubeta a doua procentul de blaști depășește 5 %, iar în a treia 60 %. Aceasta demonstrează că din totalul limfocitelor T numai unele sînt sensibilizate de antigen.

Testul de transformare blastică a limfocitului B are același principiu. Limfocitul B se transformă nespecific în prezența endotoxinelor bacililor gram-negativi. Același proces de reîntinerire îl prezintă și în contact cu antigenul sensibilizant.

Determinarea secreției de limfokine: Lawrance în 1969 evidențiază în supernatantul culturilor de limfocite sensibilizate puse în prezența antigenului, 4 factori cu activitatea relativ precisă (MIF, factor de transfer, factor mitogen și factor limfocitotoxic).

Inhibiția migrării macrofagelor (test pentru MIF): sub acțiunea antigenului corespunzător a fost semnalată de Rich și Lewis în 1928 și adaptat la explorare de George și Vaugham în 1962. Prezența unui fenomen de inhibiție a migrării macrofagelor izolate în prezența antigenului, este expresia instalării imunității de mediație celulară. Leucocitele sîngelui periferic recoltate de la un individ sensibilizat (vaccinat BCG), sau purtător de grefă, introduse în tuburi capilare și tasate prin centrifugare sînt puse în flacoane de culturi de celule. La unele se adaugă mediul de cultură simplu, la altele mediul adăugat conține antigen sensibilizant. Culturile se incubează apoi la 37° timp de 24 ore și se măsoară polarimetric suprafața migrată în fiecare flacon. Se aplică formula stabilită de David în 1965:

$$\frac{\text{suprafața migrării în prezența antigenului} \times 100}{\text{suprafața migrării în absența antigenului}} = \text{IM } \%$$

Valoarea acestui indice este subunitară pentru cazurile în care există hipersensibilitate pentru antigenul dat. Testul are o denumire improprie deoarece nu studiază numai macrofagele,

dar s-a constatat că antigenul sensibilizant (viral, fungic, proteic, tisular) afectează în primul rînd migrarea monocitelor şi apoi a limfocitelor şi polinuclearelor. Mecanismul inhibiţiei migrării leucocitelor constă în acţiunea asupra lor a limfokinei secretate de limfocitele specific sensibilizate fapt dovedit de David şi colab. în 1964. Amestecarea unei populaţii de macrofage cu numai 2-5 % limfocite sensibilizate duce la pozitivarea testului aplicat la aceste macrofage iniţial indiferente la acest antigen.

Imunofluorescenţa. Principiul metodei constă în evidenţierea unei reacţii antigen-anticorp în condiţiile în care anticorpii au ataşat pe molecula lor o substanţă fluorescentă. Tehnica a fost introdusă de Coons în 1950 şi a căpătat o largă aplicatibitate în imunologie şi imunopatologie. Limfocitele B posedă pe suprafaţa lor receptori imunoglobulinici de diverse tipuri, similari cu anticorpii pe care îi secretă. Tratarea unei populaţii celulare cu seruri imune antiimunoglobulină umană marcată cu fluoresceină poate pune în evidenţă existenţa imunoglobulinelor pe membrana limfocitelor B.

Cu această ocazie vom sublinia importanţa şi modul de aplicare a acestei metode în imunopatologie. Prin imunofluorescenţă se pot detecta :

- anticorpii circulanţi sau fixaţi pe diverse celule, sau celule înzestrate cu capacitate de sinteză a imunoglobulinelor. Serul care conţine Ac necunoscuţi este pus în prezenţa Ag specific. Se formează complexe Ag-Ac care se evidenţiază adăugînd ser antiimunoglobulină umană marcată cu fluoresceină.
- detectarea antigenului chiar dacă este înglobat în celule prin cuplarea sa cu anticorpii specifici din serul pacientului sau din alt ser sigur imun, marcaţi cu fluoresceină;
- detectarea complexelor Ag-Ac agregate, libere sau fixate în diverse structuri, prin tratarea cu anticorpi marcaţi antiimunoglobuline.

Explorări ale efectorilor umorali

Ac.serici pot fi studiaţi prin diverse metode :

1. Reacţia de precipitare în mediul lichid sau mediu

gelificat.

Se poate utiliza în reacţia de precipitare, fie Ac cunoscuţi urmînd să depistăm Ag specific, fie invers.

In mediu lichid, cînd Ag este solubil şi multivalent dă un precipitat vizibil. Dacă Ag este mic (haptenă) şi Ac sînt monovalenţi, precipitatul nu se poate vizualiza, dar mediul de reacţie işi schimbă vîscozitatea, constanta de sedimentare, mobilitatea electroforetică.

Precipitarea în mediu gelificat, metodă denumită imunodifuzie în gel, permite evidenţierea reacţiei Ag-Ac printr-o linie de precipitare prin întîlnirea partenerilor după difuziune în gel.

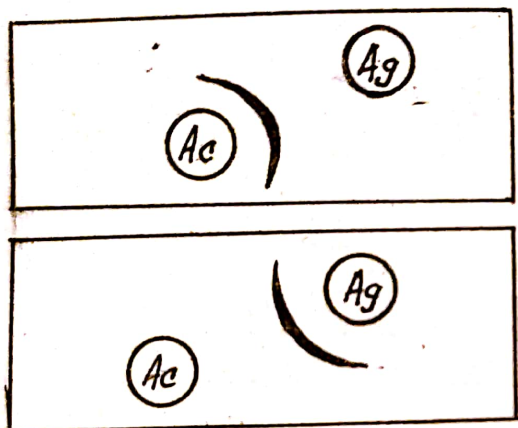


Fig.13 - Imunodifuzia în gel. Reacţia Ag-Ac produce un arc de precipitare a cărui curbură este îndreptată spre partenerul cu greutatea moleculară cea mai mare

Prin această metodă se poate studia populaţii complexe de Ag după numărul liniilor de precipitare în prezenţa serului polivalent. Forma liniilor de precipitare depinde de raportul dintre greutatea moleculară a Ag şi Ac, concavitatea lor orientîndu-se spre participantul cu greutatea moleculară cea mai mare. Poziţia liniilor faţă de locul celor doi parteneri depinde de constanta de difuziune.

Imunoelectroforeza reprezintă combinaţia între electroforeza în gel a proteinelor serice şi o reacţie Ag-Ac prin difuziune în geloză. Prin această metodă au fost separaţi circa 30 componenţi proteici ai serului uman care diferă electroforetic şi imun. Serul imun, antiom, polivalent (preparat prin imunizarea iepurilor) este aplicat în două şanţuri paralele cu banda de migrare electroforetică a proteinelor din serul de studiat, într-o lamă acoperită cu geloză. Reacţia dintre Ag şi Ac serici din serul imun se evidenţiază prin linii de precipitare la locul de întîlnire.

Absenţa unuia din componenţii antigenici ai serului duce la dispariţia liniei de precipitare iar abundenţa la îngroşarea acesteia. Această metodă a dus şi la determinarea cantitativă a gama-globulinelor cu rol de Ac. Pentru aceasta se folosesc seruri monospecifice

standardizate. Serul standard internaţional conţine 100 u.i. IgG, 100 u.i. IgE şi 100 u.i. IgM. Cantitatea de Ig din serul de cercetat este proporţională cu diametrul zonei de precipitare şi se apreciază în baza unei curbe standard de etalonare.

Valori normale la adult ale imunoglobulinelor serice :

IgG = 12 - 14 g ‰
IgA = 2 - 4 g ‰
IgM = 1 g ‰
IgE = 0,003 g ‰

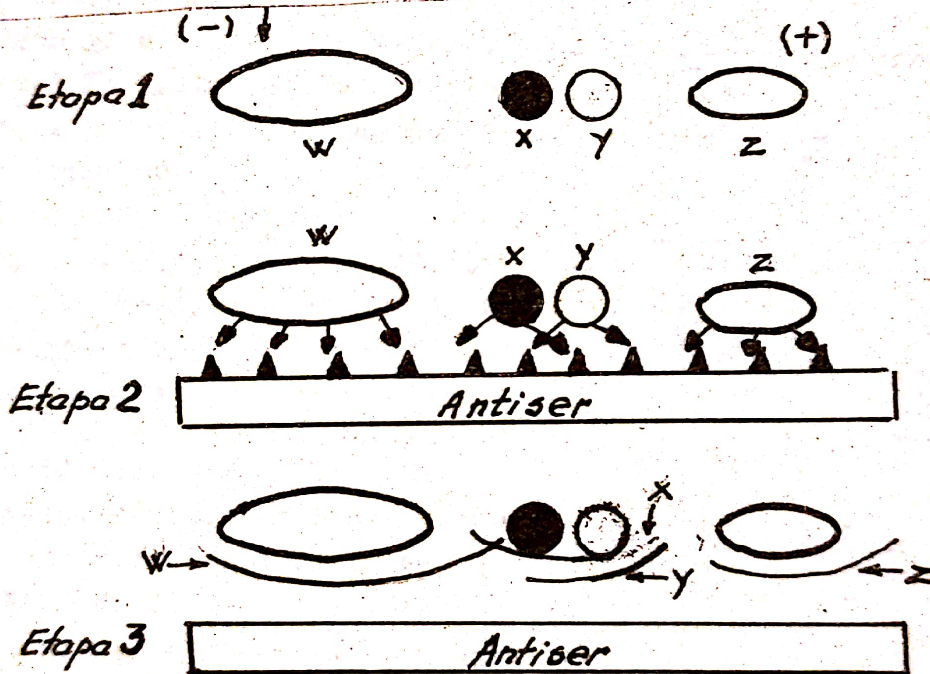


Fig. 14 - Procedura imunoelectroforezei

Etapa 1 : electroforeza proteinelor serului în gel de agar

Etapa 2 : adiţia de antiser (anticorpi anti-globuline umane şi apariţia imunodifuziunii.

Etapa 3 : formarea liniilor de precipitare la locul de întîlnire al fracţiunilor globulinice cu anticorpi specifici. Fracţiunile globulinice au diferite ritmuri de difuziune, astfel că liniile de precipitare se produc în arii diferite.

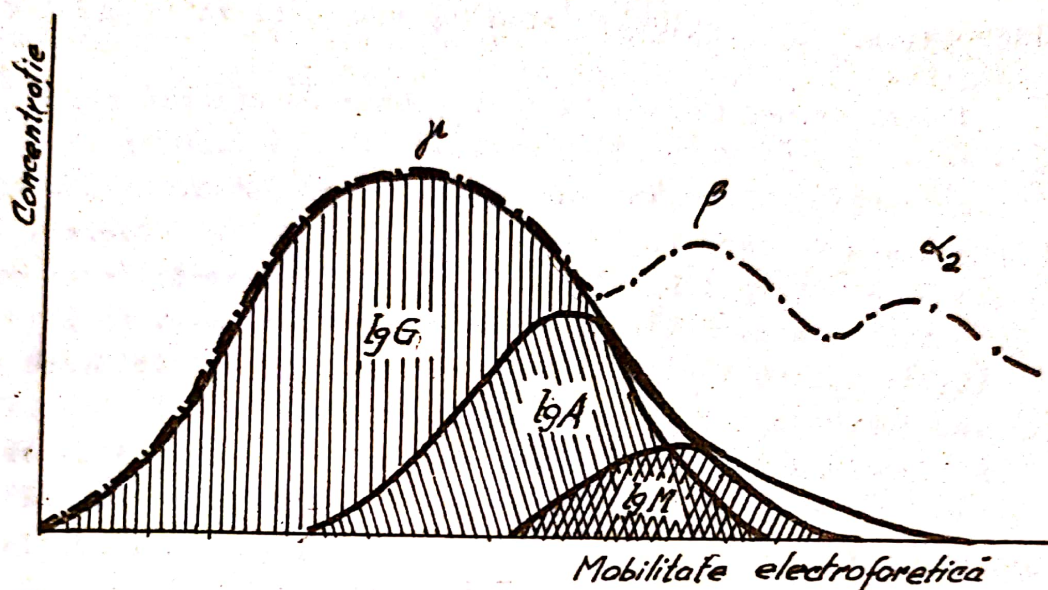


Fig. 15 - Diagrama interrelației imunoglobulinelor cu modul de migrare electroforetică standard

Imunoelectroforeza nu dă relații asupra specificității Ac, dar evidențiază hipergamaglobulinemia cu creșterea diferitelor tipuri de Ig (creșterea IgG în unele forme de hepatită cronică, creșterea IgM în poliartrita reumatoidă, creșterea IgA și IgG în rectocolita ulcero-hemoragică, etc.). Această hipergamaglobulinemie și polimorfismul imunelectroforezei reflectă caracterul policlonal și hiperactivitatea limfocitelor B.

2. Reacții de aglutinare : sînt de fapt tot reacții de precipitare dar antigenul este corpuscular (bacterie, hematie,etc.) sau este legat în prealabil de elementele corpusculare. Extinderea acestei metode clasice în imunopatologie a dus la crearea variantei de depistare a reacției antigen-anticorp prin imunocitoaderență, metodă cu mare valoare în diagnosticul izoimunizărilor și al autoimunizărilor. Bazat pe proprietatea Ac de a se fixa pe membrana celulară (imunocitoaderența), testul Coombs și-a găsit o mare utilitate în diagnosticul de laborator.

Testul Coombs direct demonstrează existența unor anti-

corpi incompleţi fixaţi pe membrana eritrocitară, dar nu le determină specificitatea. Pentru determinare se utilizează serul Coombs, care se prepară prin injectarea globulinei umane la iepure (obişnuit gama-globuline), serul obţinut conţinînd anticorpi antiglobuline umane, completi.

Adausul de ser Coombs la o suspensie de globule roşii acoperite cu anticorpi va produce aglutinarea acestora.

Anticorpii incompleţi sau univalenţi obişnuit nu pot aglutina eritrocitele pe care le învelesc. In condiţiile testului Coombs direct, anticorpii bivalenţi antiglobulină umană leagă eritrocitele purtătoare de anticorpi incompleţi (vezi fig. 16 I)

Testul Coombs indirect poate determina specificitatea anticorpilor sau poate depista un antigen, astfel :

- globulele roşii cu marker antigenic cunoscut sînt expuse la un ser cu anticorpi necunoscuţi. Dacă anticorpii se combină cu antigenii purtaţi de membrana globulinelor roşii, atunci adiţia serului Coombs va duce la apariţia aglutinării;

- serul conţinînd anticorpi specifici cunoscuţi este pus în contact cu globulele roşii cu marker antigenic necunoscut. Combinarea

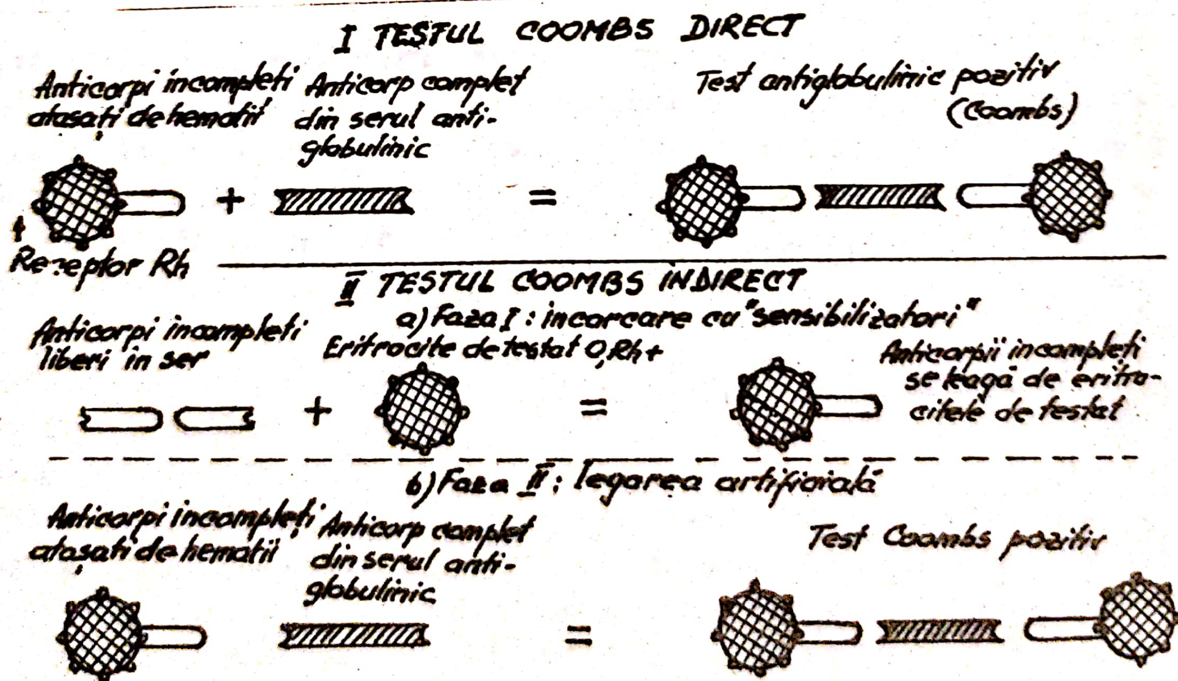


Fig. 16 - Reprezentare schematică a testului Coombs (testul antiglobulinic) direct şi indirect.

anticorpilor cu antigenul necunoscut este evidenţiat prin adiţia de ser Coombs şi apariţia aglutinării (vezi fig. 16 II b.).

Testul Coombs este utilizat pentru diagnosticul izoimunizării faţă de antigenul D (factorul Rh), sau pentru depistarea unor anticorpi antieritrocitari, apăruţi prin dereglarea primară sau secundară a sistemului celular al imunităţii.

3. Reacţii de imunoliză. Principiul constă în faptul că reacţia Ag-Ac în prezenţa complementului se poate însoţi de liza celulei purtătoare a Ag.

4. Reacţii de neutralizare. In unele situaţii activitatea biologică a unui Ag poate fi neutralizată de Ac. Clasic se descrie efectul de protecţie al Ac neutralizaţi faţă de veninul de şarpe, virusuri, toxina difterică. Acest efect se poate manifesta şi asupra unor enzime. Mecanismul neutralizării este necunoscut; la explorarea "in vivo" stă la baza reacţiei Schick aplicată în diagnosticul difteriei.

- Explorări "in vivo" -

Teste nespecifice pentru cercetarea capacităţii de hipersensibilizare mediată de celule

1. Intradermoreacţia la fitohemaglutinină (PHA): injectarea intradermică a 2 µg de PHA, provoacă după 3-4 zile apariţia unei zone infiltrate. Faptul că infiltraţia este provocată de celule T, fost dovedit prin biopsia zonei.

Corelaţia dintre această reacţie şi TTL la PHA "in vitro" este mai fidelă la copii decît la adulţi.

2. Hipersensibilizarea cîştigată la DNB (dinitroclorobenzen): se realizează prin aplicări ale substanţei pe tegument. Controlul sensibilizării se face după 2 luni, cînd reaplicarea DNB duce la apariţia unei congestii şi a unei erupţii veziculoase, sau numai a unei congestii şi infiltraţii.

Teste specifice, pentru depistarea alergenului - teste cutanate -

Introducerea în piele prin înţepătură, scarificare sau intradermic a unui extract de antigen la care individul este sensibi-

lizat, produce după un timp eritem local, o papulă, sau ambele, uneori chiar leziuni de necroză. Rezultatul va fi interpretat cu prudenţă în contextul datelor de anamneză ţinîndu-se seama şi de posibilitatea reacţiilor fals pozitive sau fals negative. De asemenea testarea poate aduce pericolul sensibilizării la unul sau mai multe din antigenele utilizate.

1. Teste cutanate tardiv pozitive la alergeni microbieni: Intradermoreacţia la tuberculină.

Starea de alergie tuberculoasă se poate evidenţia prin injectarea tuberculinei la un animal prealabil sensibilizat sau la omul bolnav. Reacţia locală este dată de migrarea către locul de injectare a limfocitelor specific sensibilizate şi a monocitelor. Reacţia inflamatoare este provocată de factorul citolitic eliberat şi de tulburările vasculare secundare infiltratului cu mononucleare.

Tehnica: cu ajutorul unei seringi speciale de tuberculină se introduce strict intradermic, pe faţa anterioară a antebraţului, 0,1 ml din soluţia de tuberculină 1/10.000. Reacţia se poate face şi prin utilizarea proteinei purificate extrasă din tuberculină(PPD).

Citirea reacţiei se face după 72 ore, timp în care dispare reacţia nespecifică, rămînînd numai reacţia tuberculinică.

Rezultate: reacţia pozitivă constă în eritem însoţit de infiltraţie a dermului. Aprecierea intensităţii se face prin măsurarea cu un şubler a diametrului infiltraţiei (nu al eritemului). Sînd considerate reacţii pozitive cînd diametrul infiltraţiei depăşeşte 10 mm.

Interpretarea reacţiei se face în funcţie de:

- vîrsta individului: o reacţie pozitivă la copilul mic reprezintă alergia post-vaccinală BCG dacă diametrul nu depăşeşte 10 mm şi cu mare probabilitate o alergie de infecţie dacă este mai mare de 10 mm;

- o reacţie pozitivă după una anterioară negativă (deci apariţia virajului tuberculinic) permite diagnosticul unei infecţii tuberculoase recente;

- o reacţie negativă poate fi datorată unor stări anergice cauzate de : rujeolă, tuse convulsivă, boala Hodgkin, unor boli de

piele, hiperpigmentării, iradierii, etc. ;

- intensificarea unei reacţii moderate traduce existenţa unui focar tuberculos activ.

2. Teste cutanate imediat pozitive în alergie-atopie

Aceste teste au la bază interacţiunea antigenului cu anticorpii sensibilizanţi IgE, legaţi de mastocitele cutanate şi de bazofile ; reacţia este urmată de eliberarea mediatorilor vazoactivi din granulele celulelor purtătoare de anticorpi, ceea ce provoacă inflamaţia.

Actualmente mai utilizate sînt tehnica prick-testului şi a testului intradermic.

Prick-testul: se înţeapă superficial tegumentul prin picătura de alergen depusă; pe antebraţul opus se procedează la fel testîndu-se soluţia martor. Se şterge apoi excesul de antigen.

Testul intradermic: injectarea strict intradermică cu o seringă de tuberculină a 0,01 - 0,02 ml alergen. Nu se masează locul după injectare.

Prin ambele tehnici pozitivarea reacţiei apare în 10-20'.

Unii autori propun următoarea corelaţie a rezultatelor celor 2 metode:

Prick - test	Test intradermic
- Eritem şi papulă absente (sau sub 1 mm)	- Eritem şi papulă absente (nu sînt mai mari decît soluţia introdusă)
+ Eritem de maximum 3 mm	+ Eritem şi papulă de maximum 5 mm
++ Papulă de 3 mm; eritem de maximum 5 mm	++ Eritem şi papulă de 5 - 8 mm
+++ Papula de 3-5 mm; eritem	+++ Papulă de 8-12 mm; eritem
++++ Papulă de peste 5 mm	++++ Papulă de peste 12 mm
	+++++ Papula peste 12 mm, cu pseudopode

Alergenii utilizaţi pot fi: pulberi de casă, păr de iepure, cereale, polen de graminee, bacterii, peşte.

Testul Prausnitz-Kustner este o metodă de transfer pasiv al sensibilizării.

Ea se bazeaza pe constatarea că serul bolnavului alergic injectat intradermic la indivizi sănătoşi crează o stare de sensibilitate cutanată locală iar reinjectarea în acelaşi loc a alergenului

dă un test cutanat pozitiv.

Tehnică. Pe fața anterioară a antebrațului, se injectează intradermic la un om normal 1/1o ml ser provenit de la un pacient presupus alergic. Reacția martor se face cu 1/1o ml ser de la o persoană normală.

După 24 ore se reinjectează exact pe locul înțepăturilor anterioare, cîte 1/1o ml din soluția de antigen specific.

Reacția pozitivă este demonstrată prin apariția după 1o-15 minute a unei papule de 1-3 cm diametru înconjurată de o zonă eritematoasă. După 3o-6o minute reacția dispare. La martor nu trebuie să apară nici o reacție.

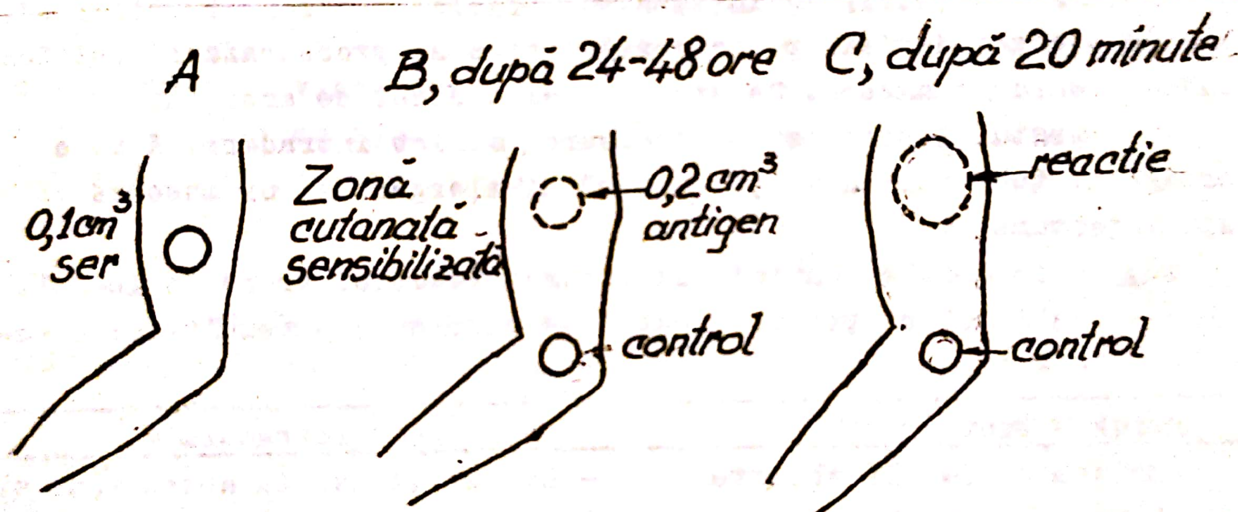


Fig.17 - Reprezentarea schematică a testului Prausnitz-Küstner.

A - La o persoană sănătoasă, nealergică, se introduce intracutanat, o,1 cmc ser de la pacientul bănuit alergic.

B - După 24-48 ore se introduc în zona cutanată sensibilizată și într-o altă zonă învecinată (de control) o,2 cmc antigen specific.

C - După 2o minute se citește rezultatul. La figură a fost prezentată o reacție pozitivă.

Capitolul V

FIZIOPATOLOGIA SINGELUI

Cantitatea totală de sînge în organism reprezintă aproximativ 6-8 % din greutatea corporală (5 litri).

Elementele celulare ale sîngelui normal sînt formate din eritrocite (hematii) la bărbat cca 5.000.000/mmc, la femeie 4500.000/mmc; leucocite 5000-8000/mmc; trombocite 200.000-400.000/mmc.

FIZIOPATOLOGIA GLOBULULUI ALB

Scopul lucrării este de a prezenta unele modificări ale echilibrului leucocitar (experimentale şi clinice), precum şi testele de explorare ale acestuia.

A. Modele experimentale

Leucopenia toxică: unui iepure i se injectează timp de 8-10 zile, cîte 1 ml de benzen subcutanat. Se face numărătoarea leucocitelor şi formula leucocitară atît la animalul injectat cît şi la un martor.

Rezultate: leucocitele scad foarte mult (300-400/mmc). Pe frotiu se observă numai neutrofile şi limfocite.

Interpretare: efectul nociv principal al benzenului constă într-o acţiune toxică directă asupra mitozelor celulelor medulare primordiale ale seriilor eritrocitară, granulocitară şi trombocitară. Atingerea toxică poate interesa toate cele 3 serii celulare, dar poate fi posibilă şi atingerea unei singure serii. S-a pus în evidenţă scăderea concentraţiei de acid dezoxiribonucleic în măduva osoasă.

Leucocitoza experimentală de natură inflamatorie :

Se recoltează sînge de la un animal (cobai) pentru determinarea numărului de leucocite şi pentru efectuarea formulei leucocitare. Se injectează apoi intramuscular, 5 ml de vaccin polimicrobian. Se vor face examene sanguine la 30 , 60 şi 120' după injectarea vaccinului.

Rezultate: la 30' de la injectarea vaccinului se va constata o ușoară leucopenie cu neutropenie. După 1 oră, dar mai ales după 2 ore, se va observa creșterea importantă a numărului leucocitelor, asociată cu o marcată neutrofilie.

Interpretare: leucocitoza reprezintă o reacție de apărare a organismului față de agenții microbieni, ce are ca urmare o redistribuire sanguină a leucocitelor în arborele vascular. Concomitent cu creșterea numărului de leucocite intervine și un aflux de noi leucocite produs prin stimularea țesuturilor hematopoietice; astfel se poate explica creșterea proporției de neutrofile nesegmentate.

B. Tehnici de investigare

Numărătoarea leucocitelor - se face după principii identice cu numărătoarea globulelor roșii.

Principiu. Sîngele se diluează în pipetă Potain pentru globulele albe (bilă albă) cu soluție Türk, care lizează eritrocitele, lăsînd intacte numai elementele nucleate.

Tehnica : Se aspiră sînge pînă la diviziunea 0,5 sau 1 a pipetei, iar lichidul de diluție pînă la diviziunea 11. Astfel se va realiza o diluție 1/20, respectiv 1/10.

Se numără toate elementele de pe 1 mmp (pătrat delimitat de linii triple cu latura de 1 mm), dar mai corect este să se determine numărul de leucocite de pe 4-5 pătrate (4-5 mmp); se face media aritmetică (M) a numerelor obținute. Se vor evita cu atenție artefactele care au un aspect amorf și resturile citoplasmatice (rezultate din liza eritrocitelor). Leucocitele apar bine conturate și cu nucleu.

Calcularea numărului de leucocite pe 1 mmc:

Număr elemente/mmc = M x D x I

M = media aritmetică
D = diluția 1/10 sau 1/20
I = 1/10

Deci : M x 100 (diluția 1/10)
M x 200 (diluția 1/20)

Rezultate normale :

Adult	4.000 - 8.000/mmc
Sugar	8.000 -12.000/mmc
Nou-născut	12.000 -20.000/mmc

Modificări fiziologice ale numărului de leucocite:

- Leucocitoze: după efort fizic, prînz bogat, emoţii, unele medicamente, trim.III de sarcină, altitudine.
- Leucopenii: bătrîni, surmenaj fizic

Modificări patologice ale numărului de leucocite:

- Leucocitoze: infecţii acute în care numărul de leucocite poate fi foarte mare, situaţie denumită reacţie leucemoidă (cca 60.000/mmc) leucemii (100.000-300.000/mmc)
- Leucopenii: febră tifoidă, agranulocitoză, intoxicaţii etc.

Formula leucocitară

Formula leucocitară reprezintă raportul procentual al leucocitelor pe frotiul sîngelui periferic după numărarea a cel puţin 200 elemente.

Tehnica. Se pune o picătură de ulei de cedru pe lamă colorată MGG şi se pune la punct microscopul folosind obiectivul cu imersie, diafragmul deschis, condensatorul sus. Lama va fi deplasată în aşa fel încît marginea frotiului să fie examinată în zig-zag; se începe cu extremitatea (în sensul lungimii) frotiului, deplasarea făcîndu-se într-o singură direcţie, pentru a nu citi de două ori aceeaşi regiune. Pe măsură ce se întîlnesc leucocitele, se notează pe un tabel în dreptul simbolului, notaţia făcîndu-se pe grupe de cîte 10. Se numără în total 200 de elemente sau mai multe şi se face media procentajului fiecărui tip de leucocit.

Variaţiile reale ale componentelor formulei leucocitare se determină prin calcularea cifrei absolute la mmc.

Exemplu: La 6.000 leucocite/mmc se găsesc în formula leucocitară 2 % eozinofile. Deci dacă la 100 leucocite sînt 2 eozinofile în 6.000 de leucocite vor fi 120 eozinofile.

$$\frac{6.000 \times 2}{100} = 120 \text{ eozinofile/mmc}$$

Valori normale ale formulei leucocitare :

Valoare în procente:			Valori absolute normale	
PN nesegmentate	1 - 4 %		PN nesegmentate	5o - 32o/mmc
PN segmentate	60 - 70 %		PN segmentate	2.5oo -48oo/mmc
Eozinofile	1 4 %		Eozinofile	15o - 2oo/mmc
Bazofile	0 1 %		Bazofile	25 8o/mmc
Limfocite	25 35 %		Limfocite	1.25o 24oo/mmc
Monocite	4 8 %		Monocite	3oo 64o/mmc

Modificări ale formulei leucocitare :

1. Variații fiziologice: apar în funcție de vîrstă, alimentație, oboseală.

2. Variații patologice ale formulei leucocitare (aspecte și circumstanțe de apariție).

Neutrofilia (creșterea numărului de polinucleare neutrofile la peste 65oo/mmc). De obicei neutrofilia se asociază leucocitozei în:

- Infecții și inflamații. In aceste situații în afara creșterii numărului total al netrofilelor, adesea apar în circulație și leucocite imature (nucleu cu 2-3 lobi, sau nesegmentat), prin creșterea leucopoiezei sau/ și a citodiabazei. In infecțiile grave netrofilele pot prezenta granulații toxice și corpusculi Döhle, vacuole intracitoplasmatice, ceea ce sugerează inhibiția procesului de maturație.
- Distrucții tisulare: naștere, traumatisme, procesele de tromboză (infarctul miocardic), carcinomatoza, intervenții chirurgicale, etc.
- Stări metabolice toxice: uremia, acidoza diabetică, atacul de gută, etc.
- Droguri și chimicale: corticoizi, digitală, epinefrină, intoxicații cu săruri de metale grele.

Neutropenia (scăderea numărului granulocitelor neutrofile sub 25oo/mmc):

- Unele infecții bacteriene: febra tifoidă, bruceloza
- Forme grave de septicemie, tuberculoză, etc.
- Hipersplenism
- Socul anafilactic

5 - Cașecsia

6 - Agranulocitoza

7 - Tratamente cu medicamente antimitotice, anticonvulsivante, sulfamidă, amidopirin, antitiroidiene.

Eozinofilia: (creșterea numărului de eozinofile peste 250/mmc):

1 - Boli parazitare: ascaridioza, oxiuroza, trichinoza

2 - Atacuri acute în boli alergice: astm, urticarie, etc.

3 - Boli ale pielii: psoriazis,pemfigus

4 - Boli cu mecanism autoimun: periarterita nodoasă

5 - Boli maligne: unele cancere în stadiul metastazant, boală Hodgkin, leucemia cu eozinofile.

6 - Boala de iradiație

7 - Eozinofilia familială

Eozinopenia (scăderea numărului de eozinofile sub 120/mmc); este o situație mai rară:

1 - Stress traumatic, psihic

2 - Tratament cu ACTH, vit.C

Limfocitoza : (creșterea numărului de limfocite peste 3000/mmc):

1 - Leucocitoza cu limfocitoză poate fi întîlnită în leucemii limfatice, macroglobulinemia Waldeström, limfocitoza infecțioasă benignă (Carl Smith), mononucleoza infecțioasă, tusea convulsivă în perioada catarală.

2 - Limfocitoze ce însoțesc un număr normal sau scăzut de leucocite pot fi întîlnite în : boli virale (gripa), convalescența unor boli infecțioase, hipertiroidia, rahitismul, distrofia.

Limfopenia : (scăderea numărului de limfocite sub 1250/mmc); poate fi falsă prin creșterea numărului de granulocite, dar există și limfopenii reale în :

1 - boala de iradiație, tratament cu citostatice;

2 - boli maligne: boala Hodgkin, sarcoidoza Besnier Böck Schaumann, reticulosarcomul (prin invazia organelor limfoide de către țesutul neoplazic).

Bazofilia : cauza cea mai frecventă de bazofilie este leucemia mieloidă cronică, dar o putem găsi și în alte sindroame mieloproliferative, ca și în stări nemaligne ca: variola,varicela,

anemia feriprivă,etc.

Monocitoza: (creşterea numărului de monocite peste 500/mmc):

1 - Leucocitoze cu monocitoză: mononucleoza infecţioasă, endocardita subacută, leucemia cu monocite.

2 - Monocitoze ce însoţesc un număr normal sau scăzut de leucocite: convalescenţa după boli infecţioase (rujeola, hepatita, tuberculoza, etc.), reumatismul.

Prezenţa de celule rare în formula leucocitară

1- leucoblaşti - în stări leucemice
2- celule canceroase - cancer în curs de diseminare
3- celule Sternberg - boala Hodgkin.

Determinarea formulei Arneth-Schilling

Arneth a propus clasificarea granulocitelor după numărul de segmente nucleare ţinînd seama că cu cît un granulocit este mai matur, cu atît numărul de segmente nucleare este mai mare şi invers. Neutrofilele pot fi prezente în mod normal ca avînd :

- nucleu cu 2 lobi (35,3 %)
- nucleu cu 3 lobi (41 %)
- nucleu cu 4 lobi (16,6 %)
- nucleu cu 5 lobi (2 %)

Schilling propune calcularea indicelui de deviere nucleară. El distinge în formula leucocitară 4 clase de granulocite :

- Mielocitul
- Metamielocitul
- Granulocitul nesegmentat
- Granulocitul segmentat, indiferent de numărul de lobi.

Indicele nuclear este suma elementelor din primele trei clase, raportată la elementele din a patra clasă :

$$\frac{\text{Numărul de elemente clasele } 1+2+3}{\text{Numărul de elemente clasa } 4}$$

In mod normal indicele nuclear este de 4/64 sau 1/16.

In condiţii patologice :

1 - Devierea la stînga a formulei Arneth, cu creşterea indicelui nuclear apare în infecţii, leucoze, prin trecerea în sîngele

periferic a netrofilelor cu 2-3 lobi, sau nesegmentate.

B – Devierea la dreapta a formulei Arneth, cu scăderea indicelui nuclear este o situaţie mai rară: anemia Biermer.

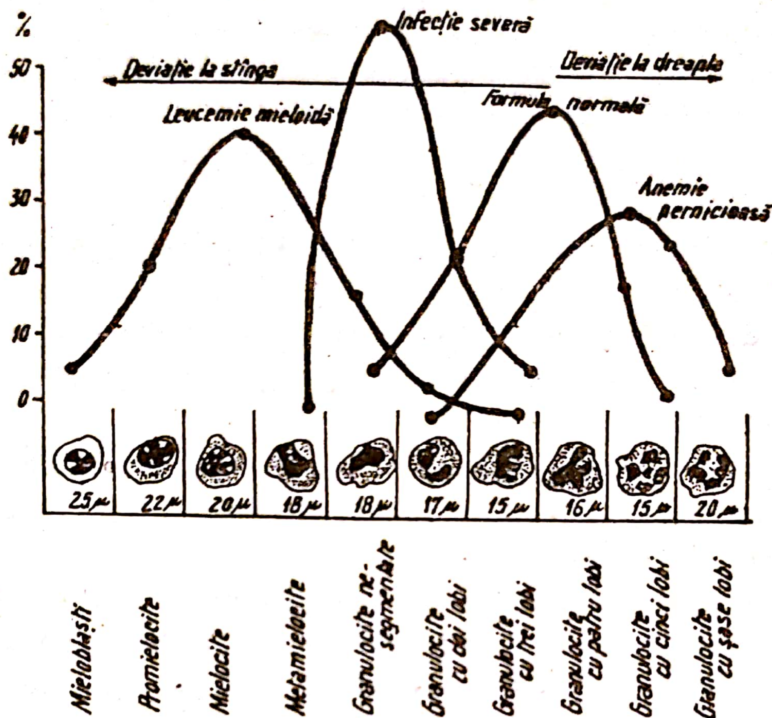


Fig. 18 – Curba Arneth în condiţii normale şi patologice.

Leucoconcentratul

In leucopenii accentuate pentru examinarea elementelor nucleate este necesară obţinerea de frotiuri îmbogăţite.

Tehnica: sîngele recoltat prin puncţie venoasă, făcut incoagulabil este centrifugat 3o minute la 2-3ooo rotaţii/minut. La limita de separare a hematiilor de plasmă apare un depozit de leucocite sub forma unui strat albicios. După decantarea plasmei, se recoltează cu atenţie stratul de leucocite, se depune pe o lamă şi se fac frotiuri după metoda standard.

Examene citochimice şi enzimatice leucocitare

1. Cercetarea fosfatazelor alcaline leucocitare (FAL): enzima este prezentă în 1o-5o % din granulocitele netrofile adulte, normale.

Existenţa FAL se evidenţiază cu ajutorul unor reactivi care conţin glicerofosfat de sodiu, săruri de Mg, Ca, Co, sulfură de amoniu. Se obţine un precipitat granular, brun la nivelul granulaţiilor netrofile. Limfocitele, monocitele, eozinofilele, plasmocitele, celulele tinere (blastice) nu conţin FAL.

Activitatea fosfatazică se apreciază în funcţie de numărul şi mărimea granulelor. Se cercetează 300-400 de granulocite neutrofile segmentate făcîndu-se procentajul mediu al celulelor cu: reacţie intens pozitivă, slab pozitivă şi absentă.

Determinarea acestei enzime este foarte utilă diagnosticului pozitiv şi diferenţial al sindroamelor mieloproliferative :

- reacţie intens pozitivă găsim în stările leucemoide (infecţii, tratamente cu săruri de mercur, aur), policitemia vera, leucemia limfoblastică acută;
- reacţie negativă găsim în leucemia mieloidă cronică.

2. <u>Cercetarea peroxidazelor (POX)</u>: enzimele sînt prezente în celulele seriei mieloide.

Tratarea frotiului cu un reactiv care conţine benzidină şi apă oxigenată şi apoi supracolorarea cu soluţie Giemsa duce la apariţia unor granule albastre verzui în celulele seriei granulocitare (peroxidazele eliberează oxigenul din apa oxigenată, producînd astfel oxidarea benzidinei).

Cercetarea peroxidazelor serveşte la diferenţierea leucozelor acute pentru stabilirea tipului de celulă blastică proliferată;

- celulele mieloide sînt peroxidazopozitive;
- celule limfoide, megacariocitare, plasmocitare sînt peroxidazonegative.

3. <u>Determinarea prezenţei hidrocarbonatelor : coloraţia PAS</u>

In prezenţa acidului periodic şi a reactivului Schiff glicogenul şi alţi compuşi organici care conţin hidraţi de carbon se colorează în roşu aprins, difuz sau granular.

Limfocitele normale conţin puţin glicogen, în limfoleucoze concentraţia glicogenului creşte.

<u>Unele teste de diagnostic de laborator în leucemii</u>

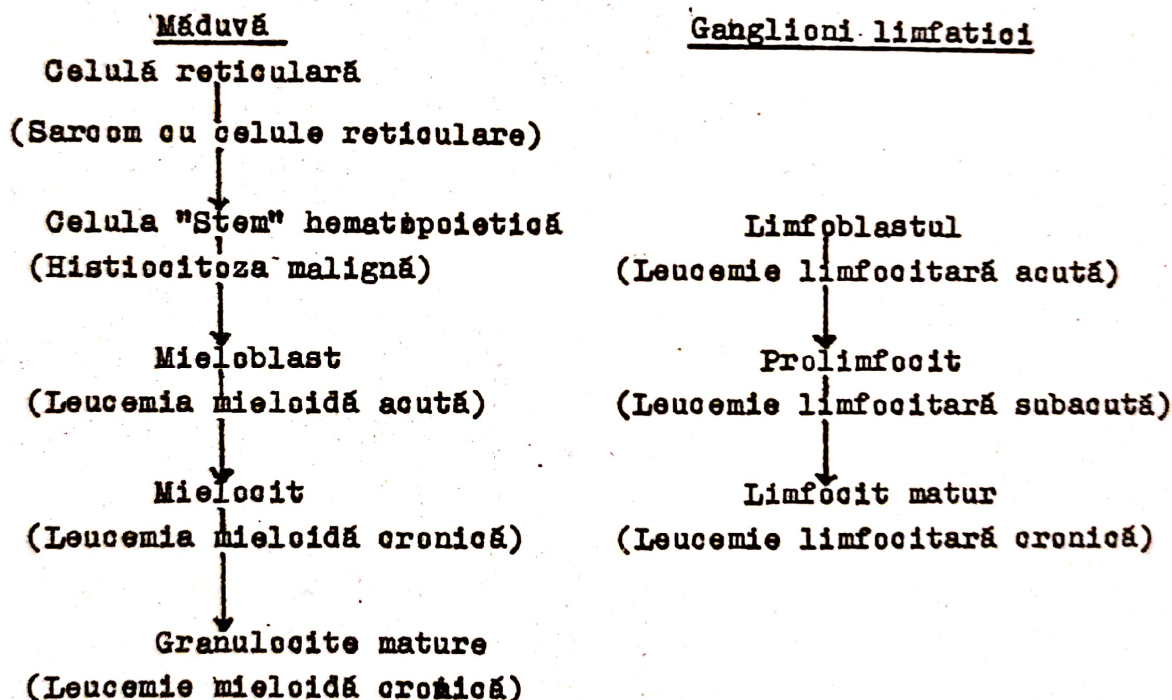
Leucemiile (leucozele) sînt boli neoplazice ale organelor hematopoietice în care sînt perturbate funcţiile de bază ale acestora:

- proliferarea mitotică controlată prin mecanisme de autoreglare;

- diferențierea și maturația celulelor tinere spre cele adulte într-un anumit număr sau ritm pentru fiecare stadiu de maturație;

-citodiabaza, adică trecerea în circulație a celulelor mature.

Rezultă deci că în leucemie poate apare o înmulțire excesivă pe linia mieloidă sau limfoidă, proliferare ce poate interesa numai pool-ul de celule tinere, cap de serie (blaști), sau pool-ul anumitor vîrste diferențiate pe linia mieloidă, limfoidă, eritrocitară sau megacariocitară;



Acest proces proliferativ din organul hematoformator (măduvă, sau ganglioni limfatici) este însoțit de alterarea în grade variabile a citodiabazei. Aproape de regulă sîngele circulant este invadat de celulele neoplazice, realizîndu-se așa numitele "forme leucemice". Mai rar citodiabaza este deprimată, elementele proliferante nu apar în circulație, boala ia aspectul de "leucoză aleucemică".

Procesul proliferativ începe în organul leucopoetic apoi

se extinde şi în alte ţesuturi cu structură reticulo-histiocitară cu potenţial hematopoietic embrionar sau postembrionar. Exemplu: în leucemia limfatică cronică debutul are loc în ganglionii limfatici, extinzîndu-se apoi în măduva osoasă, splină şi alte ţesuturi (adenopatie, spleno şi hepatomegalie, etc.).

Diagnostic de laborator orientativ :

- Examenul sîngelui periferic cantitativ şi calitativ;
- Examenul măduvei osoase prin puncţie medulară;
- Puncţie splenică, ganglionară, hepatică;
- Examene citochimice pentru precizarea tipului de celule proliferante.

Leucemia poate debuta atipic, printr-o complicaţie sau printr-un sindrom predominant; de exemplu anemie hemolitică (cu mecanism autoimun) meningită sau alte tulburări neurologice (prin infiltrate leucemice în sistemul nervos central), etc. Pe de altă parte există şi boli simulante ale leucemiei ca mononucleoza infecţioasă, limfocitoza infecţioasă etc. Rezultă deci că explorarea este mult mai complexă cuprinzînd şi alte teste ca:

- examene citogenetice
- examene imunologice (teste de autoimunitate, studiul gamaglobulinelor;
- examene ale lichidului cefalo-rahidian;
- examene renale, etc..

<u>Leucemiile acute</u>

Sînt forme de leucemie în care proliferarea malignă interesează celulele blastice, tinere, blocînd maturaţia. Datorită caracterului extensiv al hiperdiviziunii hematopoieza celorlalte serii sanguine este împiedecată. Boala apare la vîrste tinere şi este rapid fatală. După linia celulară interesată se poate realiza:

- leucemie acută mieloblastică
- leucemie acută limfoblastică
- leucemie acută eritroblastică

Elemente de explorare:

1. Numărătoarea leucocitelor din sîngele periferic:

- peste 8o.ooo/mmc - forme leucemice

- 1o.ooo-15.ooo/mmc - forme subleucemice
- Mai puţin de 1o.ooo/mmc - forme aleucemice

2. Examenul frotiului de sînge periferic colorat May-Grünwald-Giemsa :

- Forma mieloblastică: pe frotiu se evidenţiază celule imature asemănătoare mieloblastului. Aceste celule pot prezenta anomalii ce constau în nuclei neregulaţi, lobulaţi, prezenţa de granulaţii azurofile Auer. Uneori celulele neoplazice au aspectul de promielocite.

- Forma limfoblastică: limfoblaştii neoplazici nu au aberaţiile multiple descrise la celulele mieloblastice.

- Forma eritroblastică se caracterizează prin prezenţa de eritroblaşti bazofili atipici.

- Mai există şi alte forme de leucemie cu proliferarea celulelor tinere cap de serie.

Caracteristic la examenul frotiului de sînge în leucemiile acute este evidenţierea "hiatusului leucemic", adică formula leucocitară cuprinde 7o-8o % celulele tinere descrise mai sus şi 3o-2o % forme adulte normale.

In formele aleucemice se va face examinarea frotiurilor din leucoconcentrat.

3. Examenul frotiului de măduvă: măduva se recoltează prin puncţie sternală sau tibială la copii. In leucemiile acute concentraţia celulară este crescută, aspectul frotiului este monoton prezentînd celule tinere. Rarele cuiburi hematoformatoare normale mai produc celule mature. Apare deci acelaşi aspect de hiatus leucemic, care se reflectă şi în formula leucocitară din sîngele circulant.

4. Examene citochimice sînt de mare utilitate, deoarece diferenţierea tipului blastic proliferant este necesară pentru stabilirea atitudinei terapeutice şi a prognosticului:

	Leucemie mieloidă acută	Leucemie limfoidă acută	Leucemie monocitoidă acută
FAL	+ sau -	++	+
Peroxidaze	++	-	+
PAS (glicogen)	+	+++	+

5. Alte explorări hematologice semnificative :

- numărătoarea hematiilor - anemie
- numărătoarea trombocitelor - trombocitopenie
- explorarea coagulării şi fibrinolizei - sindroame hemoragice.

6. Biopsia ganglienară, splenică, hepatică se practică mai ales în situaţiile în care puncţia sternală este albă.

Leucemiile cronice

Proliferarea este lentă şi progresivă interesînd celule capabile de maturaţie, deci vor predomina stadiile adulte ale celulelor.

Proliferarea cronică a seriei mieloide poate interesa:

- Granulocitele: După seria granulocitară proliferantă leucoza mieloidă cronică poate fi : cu neutrofilie
  cu eozinofilie
  cu bazofilie
- Eritrocitele. Proliferarea poate fi pură realizîndu-se eritemia, sau mixtă interesînd şi alte serii; de exemplu : eritro leucemia sau eritromegacariocitemia, etc.
- Monocitele : leucemie sau leucoză mielomonocitară cronică.

Proliferarea cronică a seriei limfocitare : leucoza limfatică cronică.

Evoluţia leucemiilor cronice fiind mai lentă, extinderea procesului proliferativ şi în alte teritorii extramedulare (organe limfatice, interstiţii viscerale) ca şi invazia sîngelui periferic este mai frecventă şi mai marcată decît în formele de leucemie acută.

Elemente de explorare:

1. Numărătoarea leucocitelor din sîngele periferic poate evidenţia creşterea numărului acestora depistîndu-se forme leucemice şi subleucemice.

2. Examenul frotiului din sîngele periferic colorat panoptic evidenţiază o hipercelularitate cu prezenţa diverselor stadii de maturaţie ale celulelor. Granulociţii adulţi, maturi sînt rari.

După aspectul formulei leucocitare leucozele cronice pot fi:

- mieloleucoză cronică cu bazofilie

- mieloleucoză cronică cu netrofilie
- mieloleucoză cronică cu eozinofilie
- mieloleucoză cronică cu monocite - sau leucemie mielo-monocitară;
- eritroblastoză cronică (proliferarea de eritroblaşti policromatofili,exifili);
- leucoză limfatică cronică.

3. Examenul frotiului de măduvă : evidenţiază hiperplazia granulocitară (sau a altor serii celulare) în diverse stadii de maturaţie. Granulocitele adulte au puţine granulaţii sau sînt agranulate. In leucemia limfatică cronică, metaplazia poate depăşi 70-80 %.

4. Examene citochimice : cercetarea fosfatazei alcaline leucocitare va contribui la diferenţierea leucemiilor de reacţiile leucemoide. In leucemia cronică fosfataza alcalină este absentă sau scade mult, iar în reacţia leucemoidă este intens pozitivă.

In leucemia limfatică cronică reacţia PAS este intens pozitivă.

5. Splenograma, adenograma evidenţiază hiperplazia cu predominenţa celulelor seriei interesate.

6. Alte explorări sanguine :
- numărătoarea eritrocitelor evidenţiază la început poliglobulie, apoi anemie normo sau hipocromă;
- numărătoarea plachetelor poate evidenţia trombocitemie;
- în leucoza limfocitară cronică se cercetează calităţile funcţionale ale leucocitelor prin teste de imunologie, etc.

---oooOooo---

FIZIOPATOLOGIA GLOBULULUI ROSU

Scopul lucrării: lucrarea urmăreşte a prezenta unele modificări ale echilibrului eritrocitar (modificări experimentale) precum şi testele de explorare ale acestuia.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale şi pe animale la care s-au realizat diverse modele experimentale, ; se fac de asemenea determinări şi pe sînge prelevat de la bolnavi internaţi în clinică.

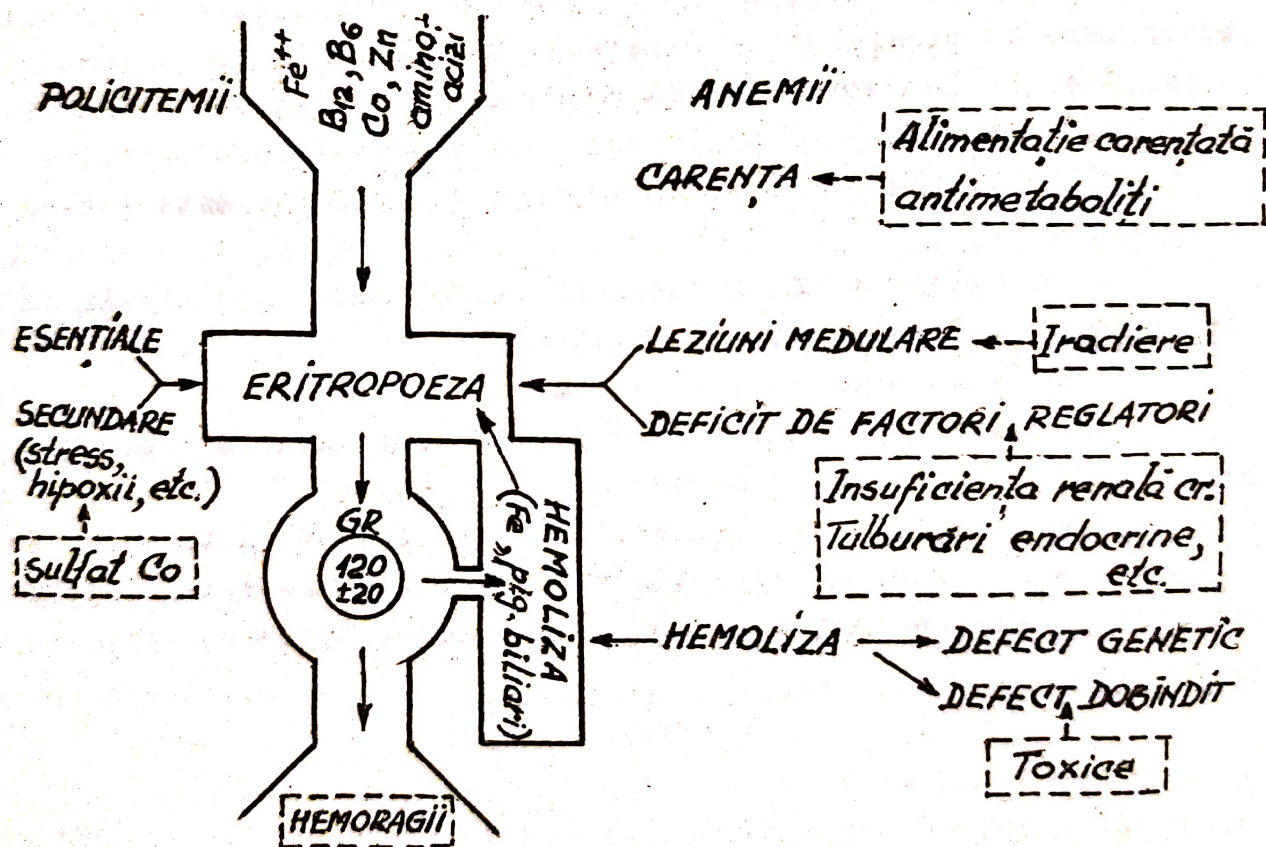


Fig.19 Modelarea experimentală a tulburărilor eritrocitare [- - -]→

A. Modele experimentale

Anemie hemolitică toxică la iepure

Tehnica : se ia sînge de la iepure din vena marginală a urechii pentru efectuarea probelor uzuale. Se introduc apoi subcutan o,2 ml/kg corp din soluţie de fenilhidrazină 1o %.

După 24 ore se vor face aceleaşi determinări.

Rezultate : la examenele efectuate se constată o scădere a numărului hematiilor (6o-65 %), scăderea hemoglobinei iar valoarea globulară este normocromă. La examenul frotiului se remarcă că hematiile capătă un contur festonat.

Interpretare : Fenilhidrazina are o acţiune directă, distructivă asupra globulelor roşii. Prin introducerea acestui toxic s-a produs o hemoliză exagerată intravasculară a globulelor roşii.

Poliglobulii experimentale : prin hipoxie, prin expunere la altitudine simulată, prin stimularea medicamentoasă a hematopoiezei, etc.

Policitemia experimentală la iepure

Tehnica : se recoltează sînge de la iepure pentru numărat hematiile, trombocitele, reticulocitele şi efectuarea timpului de coagulare. După aceasta se injectează zilnic subcutan cîte 25 mg sulfat sau azotat de cobalt timp de 1o-15 zile. La sfîrşitul intervalului se vor determina aceiaşi indici.

Rezultate: iepurele prezintă o coloraţie cianotică a pielei foarte evidentă mai ales la nivelul urechilor. La examenul hematologic se constată o creştere a numărului hematiilor, reticulocitelor şi trombocitelor. Timpul de coagulare este crescut.

Interpretare : administrarea sărurilor de cobalt determină intensificarea procesului de eritropoieză.

B. TEHNICI DE INVESTIGARE

Pentru precizarea etiopatogeniei unui dezechilibru eritrocitar datele obținute prin testele de explorare vor fi interpretate în contextul clinico-biologic :

Schemă de explorare a unui dezechilibru eritrocitar

1. Teste de orientare (triaj):

- determinarea hematocritului
- numărătearea eritrocitelor
- dozarea hemoglobinei
- examenul frotiului de sînge periferic
- determinarea constantelor eritrocitare (indici eritrocitari)

2. Teste analitice (utilizate în diagnosticul diferențial de laborator) :

- determinarea numărului de reticulocite
- determinarea rezistenței osmotice
- dozarea în sînge și în alte produse biologice a elementelor implicate în anabolismul hemoglobinei sau rezultate din catabolizarea ei :
  - fierul seric
  - pigmenții biliari în sînge, urină
  - proteinemia
  - vitamina B_{12}, vitamina C, etc.
- determinarea anticorpilor antieritrocitari, (testul Coombs direct sau indirect, etc.)
- studiul hemoglobinelor patologice (electroforeza, spectroscopie, etc.);
- examenul frotiului de măduvă.

3. Explorarea altor sisteme funcționale a căror tulburări pot afecta echilibrul eritrocitar :

- explorarea gastrică (aciditate,testul Schilling,biopsie de mucoasă)
- explorarea intestinului (digestia,absorbția,hemoragii oculte,etc)
- explorare endocrină, genitală,etc.

Determinarea volumului procentual eritrocitar (hematocritul)

Raportul dintre elementele figurate şi plasmă se poate determina fie cu macrometoda WINTROBE, fie cu micrometode.

Macrometoda WINTROBE:

Tehnica de lucru : hematocritul este format din 2-4 tuburi gradate de 100 mm lungime şi 2,5-3 mm diametru. Cu o pipetă Pasteur montată pe o tetină, se introduce sînge recoltat prin puncţie venoasă pe anticoagulant (heparina), în tuburile de hematocrit. Se centrifughează la 3.000 ture/minut timp de 30', cu tuburile în poziţie orizontală. După centrifugare citirea se face direct pe tuburi.

Valorile normale :	- bărbaţi	47 ± 2 %
	- femei	42 ± 2 %

Interpretarea hematocritului în diverse condiţii patologice:

- valori normale: - masa sanguină totală scăzută (faza I a hemoragiei);
  - masa sanguină totală crescută (transfuzii de sînge integral, hipertensiune arterială, etc.);
- valori scăzute (volum eritrocitar mai mic decît 45 %, respectiv 40 %), anemii, transfuzii de plasmă sau substituienţi sanguini, boli însoţite de hemodiluţie;
- valori crescute (volum eritrocitar mai mare decît 50 %, respectiv 45 %): deshidratări, poliglobulii.

Numărătoarea eritrocitelor

Aprecierea numărului de eritrocite pe mmc sînge se poate face la celoscop sau în hemocitometru.

Tehnica. Se aspiră sînge pînă la diviziunea 0,5 a pipetei Potain (pentru eritrocite) şi apoi lichidul de diluţie Hayem pînă la diviziunea 101. Amestecarea perfectă se face prin agitare 1-3', timp în care se produce liza celorlalte elemente perfuzate din sînge. Se numără pe camera Thoma (sau pătratul central din camera Bürker-Türk). Se fixează lamela pe celula de numărat. Se verifică adeziunea prin observarea apariţiei unor inele de refracţie a luminii (inele Newton). Se elimină din pipeta Potain primele picături vîrful pipetei se aplică la marginea lamelei astfel că picătura

intră în celulă prin capilaritate. Numărătoarea eritrocitelor se face cu obiectivul 7 şi condensatorul coborît. Numărarea se face pe 80 pătrăţele mici (de 1/400 mmp - deci pe 5 pătrate mijlocii). Se numără elementele de pe 4 pătrate mijlocii alese în diagonală şi un pătrat luat la orice nivel. Elementele trebuie să fie distribuite omogen pe cîmp. Elementele situate pe liniile despărţitoare se numără numai de pe două laturi (obişnuit sus şi stînga).

Calculul: se face următoarea formulă :

$$X = \frac{S \times I \times D \times N}{n}$$

N = numărul eritrocitelor numărate
S = suprafaţa unui pătrăţel de 1/400
I = înălţimea camerii (1/10 mm)
D = diluţia sîngelui (1/200)
n = numărul de pătrăţele citit (obişnuit 80)
X = numărul eritrocitelor pe mmc.

$$\text{Deci } X = \frac{400 \times 10 \times 200 \times N}{80} = \frac{800.000 \times N}{80}$$

Făcînd reducerile, X = N x 10.000 = nr.eritrocitelor/mmc în cazul numărului pe 80 pătrăţele.

Valori normale :

- bărbaţi 5.000.000/mmc
- femei 4.500.000/mmc
- copii: nou născut - 5,1 ± 1 milioane/mmc
  1 - 3 ani - 4,5 milioane/mmc
  11 -15 ani 4,8 milioane/mmc

Interpretarea numărului de hematii în diverse condiţii patologice : - creşterea numărului de hematii :

a) policitemii false prin scăderea volumului plasmatic plasmoragii, policitemia de stress, etc.);
b) policitemii adevărate prin creşterea reală a numărului de hematii (nou născut, hipoxie, policitemia vara);

- scăderea numărului de hematii :

a) scăderea falsă în hemodiluţie ;
b) scăderea reală în anemii (prin deficit de producere a

globulelor roşii, prin hemoliză necompensată de diverse cauze,prin pierderi de eritrocite).

Dozarea hemoglobinei

Conţinutul în hemoglobină la loo ml sînge se poate determina după metoda Sahli (colorimetrie vizuală) sau după metoda Drabkin (colorimetrie fotoelectrică) care este mai precisă.

Dozarea hemoglobinei prin colorimetrie vizuală :

Tehnica: se pune în eprubeta hemoglobinometrului Sahli soluţie HCl n/lo pînă la diviziunea lo. Se recoltează sînge prin înţeparea pulpei degetului pînă la diviziunea superioară a pipetei şi se toarnă conţinutul peste HCl n/lo din eprubetă. Se aşteaptă cîteva minute (3-5), timpul formării clorhidratului de hematină în care culoarea amestecului se închide (fig.20).

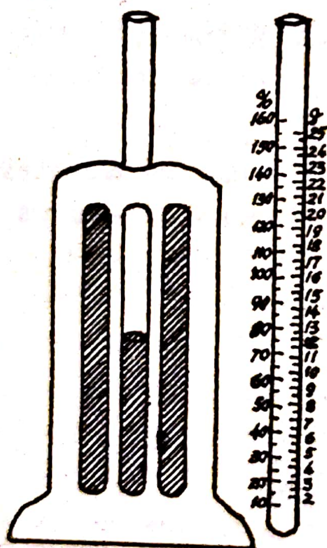


Fig.20

Hemoglobinometrul Sahli şi tubul său gradat. Tubul are 2 scări Y unităţi procentuale şi grame de hemoglobină la 100 ml sînge ; 15o % corespunde la 16 g Hb la 15o ml sînge

Adăugăm apă distilată cu picătura şi amestecăm cu bagheta de sticlă. Din timp în timp se compară nuanţa conţinutului eprubetei cu etalonul. Cînd s-a ajuns la aceeaşi nuanţă, pe scara gradată a eprubetei se citeşte concentraţia de hemoglobină, la partea inferioară a meniscului de lichid.

Cifra hemoglobinei exprimată la % se citeşte direct pe eprubetă.La unele modele pe aceiaşi eprubetă este redată şi cifra

în grame de hemoglobină la loo ml sînge.

Valori normale : 14-18 g %; 9o-loo U.H. la bărbat
12-16 g %; 8o-loo U.H. la femeie

Calcularea valorii globulare (indicele de culoare):

$$\frac{\text{Hemoglobină \%}}{\text{2 x primele două cifre ale numărului de hematii}}$$

Valori normale o,85 - o,95

Această noţiune are valoarea orientativă asupra gradului de încărcare al eritrocitelor cu hemoglobină (normo, hipo sau hipercromie). In această privinţă pentru o mai mare precizie se recomandă calcularea indicilor eritrocitari :

1. Indici de mărime :

- VEM (volumul eritrocitar mediu) - este util pentru clasificarea anemiilor în macro, normo şi microcitare.

$$\text{VEM} = \frac{\text{hematocrit}}{\text{nr.eritrocite}} \times 10$$

Val.normale 8o - 90 μ^3

- Diametrul eritrocitar mediu: se măsoară cu un micrometru ocular pe un frotiu colorat panoptic (vezi mai jos) şi are valoarea normală de 7,2 μ.

- Grosimea medie a hematiei :

$$\frac{4 \times \text{VEM}}{d^2 \text{ (diametru mediu)}}$$

Valori normale 1,7 - 2,5 μ.

- Raportul dintre diametrul mediu şi grosimea medie a hematiei reprezintă indicile de sfericitate. Valori normale 3,1 - 3,7; valori peste 3,7 indică platicitoza iar sub 3,1 sferocitoză.

2. Indici de culoare :

- CHEM (concentraţia medie de hemoglobină eritrocitară)

$$\text{CHEM} = \frac{\text{Hb (g \%)} \times 100}{\text{H}}$$

Valori normale 32 - 37 g % (saturaţia maximă). Este o

constantă care exprimă cantitatea medie de hemoglobină din loo ml masă eritrocitară. Calcularea CHEM exclude noţiunea falsă de "hipercromie" rezultată din aprecierea valorii globulare; cînd volumul eritrocitar mediu este mai mare decît normal creşte cantitatea absolută de Hb din eritrocit (HEM) dar saturaţia maximă (la loo ml masă eritrocitară) nu poate fi depăşită.

Scăderea CHEM sub 3o g/loo ml masă eritrocitară indică o anemie hipocromă.

HEM (hemoglobină eritrocitară medie)

$$HEM = \frac{Hb\ g\ \%\ x\ 10}{\text{numărul de hematii}}$$

Valori normale 25 - 33 μμgr (medie 29 μμg)

Această constantă indică încărcarea absolută a eritrocitului cu hemoglobină. In macrocitoze valoarea ei creşte peste 33 μμg, iar anemiile macrocitare şi microcitare în hipocromie valoarea scade sub 25 μμg.

Examenul frotiului de sînge

Frotiul de sînge corect executat oferă date asupra caracterelor morfologice şi cromatice ale eritrocitelor, ca şi unele date asupra stării funcţionale a măduvei hematopoietice.

Tehnica. Se recoltează o picătură proaspătă de sînge pe marginea unei lame şlefuite, care se aplică pe o lamă orizontală, în aşa fel încît picătura de sînge să se întindă prin capilaritate, la marginea de contact dintre cele 2 lame care fac între ele un unghi de 3o°. Se imprimă apoi lamei şlefuite o mişcare de translaţie uşoară ceea ce permite sîngelui să se întindă într-un strat subţire. După întinderea frotiului se agită lama pentru uscarea imediată la aer. Colorarea frotiului se face imediat.

Tehnica coloraţiei panoptice :

Fixarea: se acoperă frotiul cu un număr cunoscut de picături din soluţia May-Grümwald şi se lasă 2-3'.

Colorarea se face în doi timpi:

Timpul 1 - se adaugă peste soluţia May-Grümwald un număr egal de picături de apă distilată, se omogenizează şi se lasă în

repaus 2', în care timp soluţia May-Grümwald devine colorantă.

Timpul 2 - se varsă soluţia de pe lamă şi fără să se spele, se acoperă cu soluţia Giemsa diluată extemporaneu în proporţie de o picătură soluţie Giemsa pentru 1 ml de apă distilată. Soluţia Giemsa se lasă 2o-3o'. Apoi lama se spală sub un jet puternic de apă. Se şterge dosul lamei, lăsînd-o la uscat pe un stativ, la aer. Dacă soluţia Giemsa colorează slab, diluţia se va face 2-3 picături pentru 1 ml apă.

Anomalii ale hematiilor evidenţiate pe frotiu:

a) Anomalii de colorabilitate hipocromie, anulocitoză (anemia feriprivă), hipercromie, adică o imagine falsă dată de creşterea înălţimii hematiei (anemia megaloblastică).

b) Anomalii de formă - sferocitoză (hematii de formă sferică cu diametru mai mic - icter hemolitic congenital), celule în ţintă (icter hemolitic congenital, splenectomie), drepanocite (eritrocite falciforme - hemoglobinoză), poikilocitoză (deformare pronunţată a hematiilor în aspect de pară sau de rachetă de tenis - anemie pernicioasă, talasemie), corpi în semilună (resturi de eritrocite distruse - anemii hemolitice).

c) Anomalii de mărime: macrocite (hematii cu volumul şi diametrul mai mare - ciroze, tulburări de nutriţie), megalocite (hematii de dimensiuni mai mari, modificări de formă şi tulburări de maturaţie - anemii megaloblastice), microcite (hematii de dimensiuni mici, uneori sărace în hemoglobină (anemia feriprivă, anemia hemolitică congenitală), anizocitoză (eritrocite de talie variabilă cu afinităţi tinctoriale diferite - hematopoieză crescută).

Curba Price-Jones sau curba de distribuţie a diametrelor eritrocitare medii permite o stabilire mai precisă a diametrelor eritrocitare medii :

Tehnica - se măsoară pe frotiu diametrul a 25o-5oo eritrocite şi se reprezintă grafic rezultatele.

Normal vîrful curbei va fi în jurul valorii de 7,5 u.

Valori anormale :

- devierea vîrfului curbei la stînga - microcitoză
- devierea vîrfului curbei la dreapta macrocitoză
- lărgirea bazei curbei-anizocitozei.

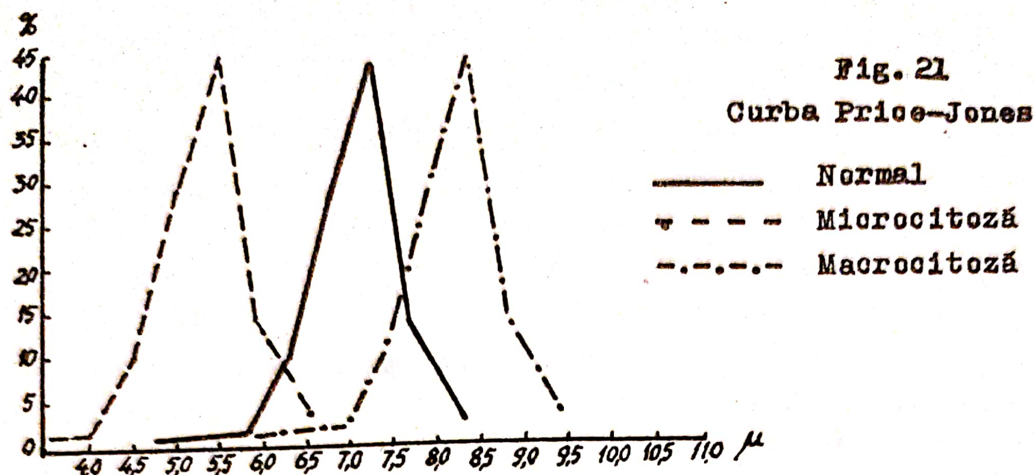


Fig. 21
Curba Price-Jones

TABEL III

Corelații posibile în diagnosticul unor anemii mai frecvente

Ex. frotiului de sînge periferic	Val. globulară	Indici de culoare		Caractere morfo-funcționale			
		CHEM g %	HEM μμg	Volum μ^3	Diametru μ	Grosime μ	Rezistența NaCl %
NORMOCIT	0,8–1,1	32–37	25–33	80–90	7,2–7,4	2	0,46–0,32
MEGALOCIT (An. pernicioasă)	↑	N	>33	↑	↑	↑	↑
MICROCIT (An. feriprivă)	↓	<32	<25	↓	↓	↓	↓
HEMATII ÎN ȚINTĂ (An. Cooley)	↓	<32	<25	↓	↓	↓	↙

Numărătoarea reticulocitelor

Reticulocitul este hematia tînără, eliberată recent de nucleu. El se recunoaşte pe frotiu prin coloraţia intravitală cu albastru briliant de cresyl. Prin tratarea cu acest colorant ribosomii şi organitele restante precipită sub forma unei reţele granulo-filamentoase caracteristice.

Tehnica. Pentru colorarea reticulocitelor pe sticlă de ceas se amestecă o,3 diviziuni sînge şi o,8 diviziuni soluţie albastru de cresyl 1 % cu pipeta pentru leucocite. Sticla de ceas cu conţinutul ei se păstrează 3o' într-o cameră umedă, după care, amestecînd în prealabil, se întinde un frotiu pe o lamă degresată şi se examinează la microscop, cu imersie. Hematiile prezintă o coloraţie verzuie, iar în interiorul reticulocitelor se observă o reţea fină albastră, care se răspîndeşte în interiorul întregii celule sau formează o reţea la periferia ei. Numărarea reticulocitelor se face în raport cu looo de hematii, valorile normale fiind de 5-15 ‰.

Lansarea în circulaţie a unui număr mare de elemente tinere a seriei roşii (reticulocite) constituie un indiciu de hiperreactivitate medulară. Dispariţia sau reducerea numărului reticulocitelor reflectă o inhibiţie medulară.

Normal 5 - 15 ‰

Modificări ale numărului de reticulocite:

- creşterea numărului de reticulocite: indică hiperactivitate medulară ; (criza reticulocitară în faza de regenerare a unei anemii);

- scăderea numărului de reticulocite: indică inhibiţia medulară.

Determinarea rezistenţei osmotice globulare

Metoda se bazează pe comportarea eritrocitelor în soluţii de NaCl de diferite concentraţii hipotonice.

Tehnica. Cu ajutorul unei pipete Pasteur se repartizează într-o serie de eprubete de hemoliză un număr de picături de apă distilată şi de clorură de sodiu 7 ‰, conform tabelului nr.IV se recoltează sînge din venă, fără anticoagulant şi imediat cu o pipetă Pasteur uscată se repartizează în fiecare eprubetă cîte o

TABEL IV Tehnica diluţiilor cu picătura pentru determinarea rezistenţei osmotice globulare

Eprubeta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11
Apă distilată în picături	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11
ClNa 7 %o(în picături)	34	33	32	31	3o	29	28	27	26	25	24
Titrul soluţiei (conc. %)	o,68	o,66	o,64	o,62	o,6o	o,58	o,56	o,54	o,52	o,5o	o,48
Eprubeta	12	13	14	15	16	17	18	19	2o	21	22
Apă distilată (în picături)	12	13	14	15	16	17	18	19	2o	21	22
ClNa 7 %o (în picături)	23	22	21	2o	19	18	17	16	15	14	13
Titrul soluţiei (conc. %)	o,46	o,44	o,42	o,4o	o,38	o,36	o,34	o,32	o,3o	o,28	o,26

picătură de sînge. Se agită eprubetele uşor, pentru a omogeniza sîngele şi se lasă la temperatura camerei, timp de 3o', după care se pot centrifuga sau se lasă să se sedimenteze spontan 3 ore şi se fac citirile. Se notează prima eprubetă care prezintă un supernatant hemolizat roz şi prima eprubetă care nu prezintă sediment de eritrocite, toate fiind hemolizate.

Valorile normale sînt: hemoliza iniţială la o,44 % NaCl (o,46-o,46); hemoliza totală la o,32 % NaCl.

Scăderea rezistenţei osmotice a eritrocitelor: (o,5o-o,7o %)NaCl se întîlneşte în toate cazurile de anemie hemolitică ereditară (sferocitoză) dar şi în multe cazuri de anemie hemolitică dobîndită.

Creşterea rezistenţei osmotice în care hemoliza totală nu apare decît la o,3o-o,28 % NaCl apare după hemoragii acute (sporeşte numărul de eritrocite tinere), în anemie megaloblastică, feriprivă şi în talasemie.

Dozarea în sînge,urină,materii fecale a produşilor rezultaţi din degradarea hemoglobinei

- Dozarea Fe seric : valori normale 8o-1oo gama %
- Dozarea bilirubinei indirecte: valori normale o,1-1 mg %.

- Dozarea urobilinogenului urinar: valori normale 1 mg %
- Dozarea stercobilinei fecale: valori normale 11o mg %.

Aceste valori sînt crescute în hemolize excesive.

Fierul seric ca sursă de fier pentru sinteza hemoglobinei are valori scazute în anemia hipocromă ferriprivă (sub 8o gama %).

Examenul frotiului de măduvă

Este indicat pentru completarea datelor obţinute prin investigarea sîngelui periferic. In unele hemopatii diagnosticul depinde aproape exclusiv de constatarea modificărilor citologice din măduvă.

In unele boli nehematologice medulograma serveşte ca indicator al tipului de reacţie al organismului, furnizînd date orientative cu privire la etiopatogeneză.

Indicaţiile puncţiei medulare în sindroamele hematologice: sindroame anemice, poliglobulii primare, sindromul de insuficienţă medulară, citopenii periferice, sindrom hemoragipar, reacţii leucemoide, modificări calitative accentuate ale leucogramei,etc.

Tehnica: după extrasele cu ajutorul unui trocar a fragmentelor de măduvă, se depun pe extragerea fragmentelor de măduvă cu ajutorul unui trocar este urmată de depunerea lor 4-5 lame de sticlă bine degresate, se fac frotiuri care se colorează panoptic sau cu alţi coloranţi, în funcţie de metoda citochimică folosită.

Clasic se efectuează o formulă procentuală a elementelor medulare, dar rezultatele fiind relative s-a trecut la o apreciere de amsamblu a frotiului. Normal 2/3 din populaţia medulară hematogenă este reprezentată de elementele granulocitare, restul de 1/3 de elementele seriei eritrocitare.

In majoritatea anemiilor eritropoieza este crescută.

In anemiile cu normo sau sau hipersideremie (anemie hemolitică, anemie pernicioasă) se găseşte un număr crescut de sideroblaşti (eritroblaşti cu granule de hemosiderină). In anemiile feriprive sideroblaştii dispar.

Hiperactivitatea măduvei adesea nu poate acoperi deficitul periferic produs prin crize hemolitice repetate sau pierderi cronice. Alteori aspecte asemănătoare sînt consecinţa afectării capacităţii de maturare a măduvei sau a tulburărilor survenite în citodiabază (anemie pernicioasă).

FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI FLUIDO-COAGULANT

Hemostaza este mecanismul complex care asigură prevenirea şi oprirea hemoragiei, în care sînt implicaţi factori vasculari, plachetari şi plasmatici.

Schematic hemostaza se desfăşoară în următoarele etape :

- hemostaza primară sau provizorie (timpul endotelio-plachetar) care cuprinde vasoconstricţia, fenomenele ce duc la formarea dopului plachetar şi oprirea sîngerării unui vas lezat (capilar, arteriole);
- hemostaza definitivă sau coagularea, care constă în formarea unei reţele de fibrină ce va consolida dopul plachetar ;
- fibrinoliza sau procesul de descompunere enzimatică a fibrinei, care asigură îndepărtarea depozitelor de fibrină (cheag, trombi, emboli), repermeabilizarea vaselor, cicatrizarea.

Tulburările diverselor etape ale hemostazei pot genera sindroame hemoragice sau hipercoagulopatii (tromboze, coagulare diseminată intravasculară).

Scopul lucrării este de a prezenta unele modelări experimentale ale tulburărilor sistemului fluido-coagulant, precum şi a mijloacelor de diagnostic de laborator utilizate în clinica umană şi în medicina experimentală.

A. Modele experimentale

Sindroame de hipocoagulabilitate :

1. Se injectează unui iepure în vena marginală a urechii o,3 ml heparină, după ce în prealabil s-a determinat timpul de sîngerare, timpul de coagulare, timpul de protrombină. La un interval de 15 minute se repetă aceleaşi probe de explorare.

Rezultate : timpul de sîngerare, timpul de coagulare, timpul de protrombină vor fi prelungite la a doua determinare. Aceste modificări apar datorită acţiunii antitromboplastinice şi antitrombinice a heparinei.

2. La un iepure se determină (prin înţeparea venei marginale a urechii) timpul de sîngerare, timpul de coagulare, timpul de protrombină. Apoi se administrează dicumarol (trombostop) lo mg/Kc, 5 zile consecutiv. După această pregătire se vor determina din nou probele aplicate iniţial.

Rezultate : timpul de coagulare şi timpul de protrombină vor fi găsite prelungite prin acţiunea dicumarolului ca antivitamină K, deci prin afectarea sintezei hepatice a factorilor complexului protrombinic.

B. UNELE TEHNICI DE EXPLORARE A HEMOSTAZEI SI INTERPRETAREA REZULTATELOR IN DIVERSE CONDITII PATOLOGICE

Explorarea timpului vasculo-plachetar

I. Explorare globală prin determinarea timpului de sîngerare (T.S)

Metodă:(Duke) după curăţirea tegumentelor lobulului urechii cu alcool sau eter şi uscarea prin evaporare, se face o înţepătură de aproximativ 4 mm cu ajutorul unei lanţete. La fiecare 3o" se îndepărtează sîngele care curge din înţepătură cu o hîrtie de filtru,fără a atinge plaga. Normal sîngerarea încetează în 3-5 minute. Alungirea timpului de sîngerare poate fi datorată unor modificări vasculare sau trombocitare. Exemple : Alterări vasculare din : scorbut, uremie, agresiuni imunologice etc., sau trombocitopenii, trombopatii.

II. Explorarea analitică a hemostazei primare

1. Determinarea rezistenţei capilare (testul Rumpell Leede Hess). Realizarea unei hiperpresiuni intracapilare de o anumită intensitate şi durată duce la extravazarea eritrocitelor prin peretele capilar alterat,cu formarea de peteşii.

Metodă: se comprimă braţul cu manşeta unui tensiometru cu o presiune egală cu presiunea arterială medie timp de lo minute.

In acest mod este permisă circulaţia arterială şi este împiedecat drenajul venos. Valorile normale : maximum 2 peteşii/cmp. Creşterea numărului de peteşii indică o fragilitate vasculară. Proba garoului poate fi pozitivă în unele vasopatii chiar dacă T.S. este uneori normal (scorbut, uremie, diabet). Testul este întot-

TABEL IV Etapele coagulării şi metode de investigare

TESTE GLOBALE		ETAPE	MECANISM INTRINSEC	MECANISM EXTRINSEC	TESTE ANALITICE	MECANISME PATOGENICE (ex.)
TROMBELASTOGRAFIA	1. TIMP DE COAGULARE PE LAMĂ (8'-10') 2. TIMP DE COAGULARE LEE WHITE (6'-12') 3. TIMPUL HOWELL (90"-160") 4. TESTUL DE TOLERANȚĂ LA HEPARINĂ (135"-165")	TROMBOPLASTINO-GENEZA	XII XI IX VIII V Ca^{++} $F_3 pl$ → X → X_a	TROMBOPLASTINĂ TISULARĂ VII, V, Ca^{++} → X	TESTUL DE CONSUM AL PROTROMBINEI (>45") DOZAREA DIFERENȚIATĂ A FACTORILOR ANTIHEMOFILICI	DEFICITUL DE FACTORI VIII, IX, XI (HEMOFILIILE)
		TROMBINO-GENEZA	PROTROMBINĂ ↓ TROMBINĂ		TIMPUL QUICK (12"-16") TIMPUL SOULIER (25"-30") EVIDENȚIEREA FACTORULUI V (LABIL)	HEPATOPATII INTOXICAȚII CUMARINICE
		FIBRINO-GENEZA	FIBRINOGEN ↓ (← XIII, Ca^{++}) FIBRINĂ		TIMP DE TROMBINĂ (10") DOZARE FIBRINOGEN (2-4g %) DOZARE ANTITROMBINE	DISFIBRINOGENEMII - CÎSTIGATE - EREDITATE
	RETRACȚIA CHIAGULUI		↓ TROMBOSTENINĂ CHEAG + SER		TIMP DE RETRACȚIE A CHEAGULUI (MET. HIRSCHBÖCK 30')	TROMBOPENII TROMBASTENII
	1. TIMPUL DE LIZA AL CHEAGULUI DE SÎNGE INTEGRAL (48 ore) 2. TIMPUL DE LIZA AL CHEAGULUI DE PLASMA (48 ore)	FIBRINOLIZA	ACTIVATOR TISULAR → PLASMINOGEN ANTIPLASMINA --→ PLASMINĂ FIBRINĂ → FIBRINO-PEPTIDE	ACTIVATOR PLASMATIC → PLASMINOGEN (← FACTOR INHIBITOR)	LIZA CHEAGULUI PLASMEI DILUATE (10-12 ore) LIZA CHEAGULUI DIN EUGLOBULINELE PLASMEI (3-6 ore) DOZAREA PRODUȘILOR DE DEGRADARE A FIBRINEI	FIBRINOLIZE PRIMARE (CHIRURGICALE, OBSTRETICALE, etc.) FIBRINOLIZE SECUNDARE (CDI)

deauna pozitiv în trombopenii şi în unele trombastenii cînd de regulă T.S. este prelungit.

2. Explorarea plachetelor

a) Numărătoarea plachetelor : se recoltează sînge cu pipeta Potain pentru eritrocite pînă la diviziunea 1. Se aspiră lichidul de diluţie (EDTA), care va împiedeca aglutinarea trombocitelor. Se agită 1-3 minute, apoi după aruncarea cîtorva picături se va încărca celula Thoma sau Bürker-Türk. Celula astfel încărcată se introduce pentru 2o minute în cameră umedă pentru sedimentarea trombocitelor. Se urmăresc trombocitele pe 5 pătrate mari ale reţelei Thoma şi rezultatul se înmulţeşte cu 5.ooo. Valori normale - 15o.ooo - 4oo.ooo/mmc.

In condiţii patologice :

- scăderea numărului de trombocite (sub 1oo.ooo/mmc) sau trombocitopeniile pot fi consecinţa producerii insuficiente, distrugerii exagerate, sau consumării plachetelor într-un proces de coagulare intravasculară ;

- creşterea numărului de trombocite sau trombocitemiile (peste 4oo.ooo/mmc) poate fi întîlnită în policitemii adevărate, leucemii, splenectomie, etc.

b) Studiul calitativ al plachetelor :

- adeziunea : se bazează pe proprietatea plachetelor sanguine de a adera pe suprafeţe neumectabile. Se determină numărul plachetelor în plasma citratată sau sîngele citratat înainte şi după rotirea (7 minute) într-un flacon de sticlă nesiliconizat (metoda Wright).

Normal 2o - 3o % din numărul plachetelor aderă la sticlă.

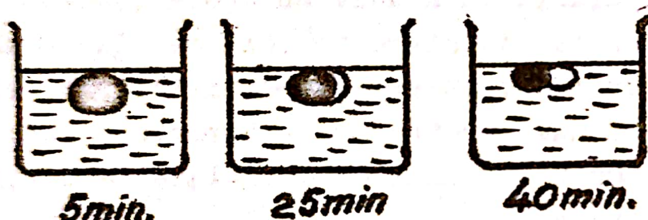
In condiţii patologice : creşterea adezivităţii se întîlneşte în stări însoţite de trombofilie (ateroscleroza, obezitatea, diabetul zaharat), iar scăderea (sub 1o %) în uremii, boala Willebrand, etc.

- agregabilitatea : determinarea se face turbidimetric şi se bazează pe înregistrarea variaţiilor densităţii optice ale unei suspensii de plachete (plasmă), menţinută la 37°, agitată cu un dispozitiv electromagnetic şi supusă la diverşi stimuli (ADP, trom-

bină, adrenalină, colagen, etc.) ;

- determinarea conţinutului în factori plachetari activi în coagulare ;

- retracţia cheagului, fenomen dependent de numărul şi calitatea plachetelor dar şi de unii factori plasmatici ai coagulării. Metoda Hirschböck : permite aprecierea timpului în care se expulzează serul dintr-o picătură de sînge coagulată în ulei de ricin. Se pune o cantitate de o,o2 ml sînge într-o sticluţă cu ulei de ricin. Se determină timpul de la înţeparea degetului pînă la apariţia unei picături de ser lîngă picătura de sînge. Normal 3o-4o minute.



Metoda Hirschböck

In condiţii patologice, în trombopatii testele de analiză a calităţilor plachetare modificate pot evidenţia defecte unice sau multiple.

Explorarea coagulării şi fibrinolizei

I. Explorare globală a coagulării :

1. Tipul de coagulare pe lamă: evidenţiază coagularea sîngelui capilar. Se utilizează atunci cînd recoltarea venoasă este dificilă (nou născut, sugar).

Pe o lamă de sticlă se pune o picătură de ser fiziologic ; se înţeapă pulpa degetului, se îndepărtează prima picătură, iar a doua se lasă să cadă liberă peste picătura de ser fiziologic. Se notează timpul şi se pune lama într-o cameră umedă. Determinarea se face la temperatura camerei. Se înclină lama uşor din minut în minut, normal coagularea apare la 5-7 minute.

2. Timpul de coagulare în eprubetă, metoda Lee şi White: Se



puncţionează vena şi se scot 1-2 ml sînge care se aruncă; apoi cu o seringă mai mare se recoltează 2 ml care se repartizează egal în două eprubete, care se pun la baie cu apă, 37°. Cronometrarea se face din momentul în care sîngele probei de cercetat a pătruns în seringă. Din minut în minut, eprubeta nr.1 este citită prin înclinare la 45°. Timpul de coagulare este considerat intervalul scurs pînă în momentul cînd la răsturnarea completă a eprubetei sîngele nu se scurge. Din acest moment începem să înclinăm şi eprubeta a doua. Se opreşte cronometrul cînd apare coagularea în a doua eprubetă.

Valori normale : coagularea în prima eprubetă apare între 6' şi 10' iar în a doua eprubetă între 8' şi 12'. Timpul de coagulare se apreciază ca fiind intervalul de la declanşarea cronometrului pînă la producerea coagulării în a doua ebrupetă (8'-12').

Determinarea timpului de coagulare pe lamă sau în eprubetă este utilizată pentru depistarea unor coagulopatii moderate sau severe, sau pentru urmărirea unui tratament cu heparină, situaţii în care este alungit. Scurtarea timpului de coagulare evidenţiază o stare de hipercoagulabilitate.

3. <u>Timpul de recalcifiere al plasmei exalatate (Howell).</u>

Intr-o eprubetă se pune o cantitate de o,5 ml plasmă peste care se adaugă o,5 ml soluţie de $CaCl_2$ M/40 ; moment în care începe cronometrarea. Eprubeta se menţine la baia de apă la 37° şi se verifică la fiecare 5" apariţia coagulării. Valori normale 9o-16o".

Timpul Howell este mai sensibil decît timpul de coagulare a sîngelui total şi este utilizat pentru diagnosticarea hipercoagulabilităţilor, a hipocoagulabilităţilor congenitale sau de altă natură, urmărirea heparinoterapiei, etc.

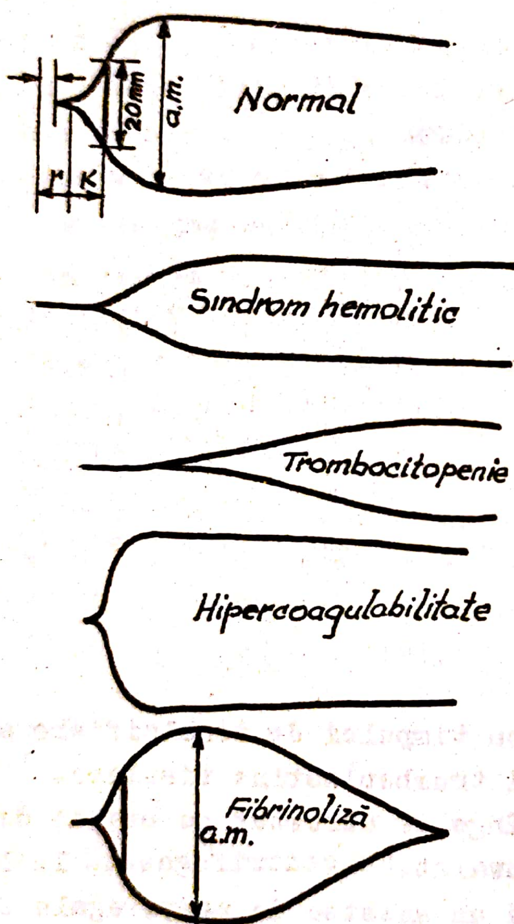
4. <u>Testul de toleranţă la heparină</u>

Se apreciază timpul de recalcifiere al plasmei exalatate în prezenţa unei cantităţi de heparină (se prepară o soluţie $CaCl_2$-heparină o,4 U/ml). Normal începe coagularea la 6o-9o" şi este completă la 21o-33o". Indicele de toleranţă la heparină se poate calcula după formulă :

$$\frac{\text{Timpul de coagulare al plasmei de cercetat}}{\text{Timpul de coagulare al plasmei marter(normal)}} \times 100$$

Valoarea normală : 100. Valori peste 100 apar în hipocoagulabilităţi şi scăderi sub 100 în hipercoagulabilităţi. Testul este utilizat pentru depistarea tulburărilor fruste ale coagulării.

5. Studiul trombelastogramei. Trombelastografia este o metodă ce analizează dinamica procesului de coagulare în ansamblul său ca şi a procesului de fibrinoliză.



Trombelastograme

„r" - corespunde perioadei de generare a tromboplastinei, apariţia trombinei şi a fibrinei. Pe grafic corespunde unei linii drepte de la începutul graficului şi pînă cînd depărtarea maximă dintre cele 2 braţe atinge 1 mm. Valori normale 9-14'(24 mm)

„k" - corespunde perioadei de coagulare maximă (deci trombino şi fibrinogenezei). Pe grafic este reprezentată prin distanţa de la sfîrşitul lui „r" şi pînă la perpendiculara trecută prin braţele "diapazonului" cînd deschiderea lor este de 2o mm. Normal 5-8'.

„am" (amplitudinea maximă) corespunde începutului retracţiei cheagului; valoarea ei (normal 45-6o mm) depinde într-o oarecare măsură de trombină şi fibrinogen, dar este condiţionată în special de numărul şi calitatea plachetelor.

In general trombelastograma se efectuează în 6o-9o', dar pentru cercetarea fibrinolizei înregistrarea poate continua 24 ore sau mai mult. Liza cheagului unui sînge normal face ca după 24 ore

brațele "diapazonului" să se unească într-o linie orizontală. Procesul este accelerat în sindroame fibrinolitice.

Aspectul anormal al diverselor segmente indică etapa sau etapele coagulării sau lizei care sînt deficitare.

II. Unele teste de explorare analitică al coagulării

1. Explorarea formării tromboplastinei active (protrombinaza).

Timpul de consum al protrombinei :

Serul unei persoane normale conține numai 1o-2o % din protrombină (rămasă neconsumată). Ea poate fi evidențiată prin adăugarea unei soluții de tromboplastină care o va transforma în trombină și apoi a unei soluții de fibrinogen ce va fi coagulată.

Metodă: într-o eprubetă ținută la 37° se pun o,1 ml ser de cercetat o,1 ml tromboplastină și după 1-2' se adaugă o,2 ml soluție de fibrinogen, moment în care începe cronometrarea. Timpul de coagulare în aceste condiții, la persoane normale este de peste 45",deoarece cantitatea de trombină formată este foarte redusă.

Scăderea formării tromboplastinei (hemofilii, exces de inhibitori, antitrombine circulante etc.) duce la un consum redus al protrombinei și deci la o scurtare a timpului determinat prin tehnica de mai sus.

2. Explorarea formării trombinei :

a) Timpul de protrombină Quick ;

Testul constă în măsurarea timpului de recalcifiere al plasmei oxalatate în prezența unei tromboplastine tisulare.

Metodă : Se recoltează sînge de cercetat pe oxalat de sodiu (9 părți de sînge pentru o parte oxalat.Se centrifughează la 15oo ture/minut timp de 5'). Se prepară un amestec în părți egale de tromboplastină (preparată din creier de iepure) și soluție de clorură de calciu o,o25 M. Din acest amestec se adaugă o,o2 ml peste o,1 plasmă declanșîndu-se concomitent cronometrul. Concomitent se va lucra și un martor cu plasma sigur normală. Se impune ca ambele eprubete să fie ținute la baia de apă la 37°.

Se face o primă citire la 5", a doua citire la 1o", scoțînd eprubeta repede din apă și înclinînd-o în așa fel încît conți-

nutul să se prelimgă uşor pe peretele sticlei. După a doua citire, citirile se repetă aproximativ din două în două secunde şi cronometrul se opreşte cînd se constată apariţia cheagului. Prima determinare este de orientare; se fac 2-3 determinări care permit stabilirea exactă a timpului de protrombină Quick.

Valori normale. Timpul de protrombină Quick a unei plasme normale este în funcţie de activitatea tromboplastinei. Se admite pentru lucru o tromboplastină care dă un timp de protrombină între 12 şi 18".

Indicele de protrombină este raportul dintre timpul martorului şi timpul bolnavului, înmulţit cu 100:

$$I.P. = \frac{\text{Timpul martor}}{\text{Timpul bolnav}} \times 100$$

b) Timpul de tromboplastină Soulier :

Testul constă în măsurarea timpului de coagulare a unei picături de sînge în prezenţa unei emulsii de tromboplastină.

Metodă : pe o lamă degresată se pune o picătură de emulsie de tromboplastină. Alături se pun 2 pic.de sînge recoltate din pulpa degetului. In momentul în care se amestecă sîngele cu tromboplastina se declanşează cronometrul, urmărindu-se timpul în care picătura de sînge se imobilizează prin înclinarea lamei, ceea ce denotă sfîrşitul procesului de coagulare.

Valori normale la om 25-30"

Metodele amintite mai sus reprezintă teste de orientare pentru depistarea anomaliilor unuia din factorii complexului protrombinic (I,II,V,VII,X) primare sau cîştigate, sau pentru urmărirea unui tratament cu preparate cumarinice.

3. <u>Explorarea formării fibrinei</u>

a) Timpul de trombină

Se determină timpul de coagulare al plasmei din momentul adăugării unei soluţii de trombină.

Metodă : se foloseşte o sursă de trombină care se dizolvă în 1 ml apă distilată şi se diluează de 10 ori. Intr-o eprubetă se introduc 0,1 ml plasmă citratată, 0,1 ml apă distilată şi se ţine eprubeta 30" în baia de apă la 37°. Se adaugă 0,1 ml trombină.

Normal cheagul se formează în 8-12". Prelungirea timpului de trombină se întîlneşte în hipofibrinogenemii, deficite de F XIII, sau în cazul creşterii antitrombinelor în sînge (produşi de degradare ai fibrinei - sindroame fibrinolitice,heparina).

b) Dozarea fibrinogenului

Metoda colorimetrică are ca principiu reacţia de culoare dată de aminoacizii aromatici din structura fibrinogenului cu reactivul fenolic Folin-Ciocîlteu.

Tehnica : într-o eprubetă se pun 1o ml soluţie ClNa o,85%, o,o5 ml trombină şi o,5 ml plasmă citratată. Se agită uşor şi se lasă eprubeta la temperatura camerei timp de 2o'. Cheagul format se răstoarnă pe hîrtie de filtru într-o pîlnie adaptată la un balon. Se spală cheagul de 3-4 ori, alternativ cu apă distilată şi soluţie ClNa o,85 %, apoi cheagul de pe rondela de hîrtie de filtru se ia cu o pensă şi se introduce într-o eprubetă în care în prealabil s-a pus 1 ml soluţie NaOH 1o %.

Pentru hidroliza fibrinogenului eprubeta se încălzeşte timp de 1o' la baia de apă pînă la fierbere, apoi se răceşte la curent de apă şi se introduc în eprubetă 7 ml apă distilată, 3 ml soluţie de carbonat de sodiu 2o % şi 1 ml reactiv Folin-Ciocîlteu. După 1o minute se ia 1 ml la care se adaugă 3 ml apă distilată şi se fotometrează, notîndu-se valorile de extincţie faţă de apa distilată, la 65o nm la filtrul roşu, într-o cuvă de 1o ml. Etalonarea se face faţă de o soluţie de tirozină (2oo mg % dizolvată în HCl n/1o), ţinînd seama că 1 mg tirozină corespunde la 16,4 mg fibrinogen.

Valorile normale sînt cuprinse între 2-4 g %o

Prezenţa unei cantităţi normale de fibrinogen nu implică şi coagulare anormală, deoarece pot exista tulburări calitative (evidenţiate prin timpul de trombină). Hipofibrinogenemii pot surveni fie în deficite de sinteză hepatică ereditară sau dobîndită, fie în procesele de coagulare intravasculară diseminată datorită consumului crescut de fibrinogen.

III. <u>Explorarea fibrinolizei</u>

<u>Testele de explorare globală</u> a sistemului fibrinolitic

(timpul de liză al cheagului din sîngele integral sau din plasma integrală) sînt ușor de efectuat dar presupun un timp îndelungat pînă la citirea rezultatelor (normal peste 48 ore).

Mai sensibile și mai rapide, dar mai laborioase, sînt <u>testele de explorare parțială</u> a fibrinolizei :

a) Timpul de liză al cheagului format din plasmă diluată sau sînge diluat (diluția reduce concentrația inhibitorilor fibrinolizei).

Metodă : se introduce într-o eprubetă 1 ml plasmă citratată la care se adaugă 1o ml soluție tampon veronal și se agită. Se iau apoi 3 eprubete în care se pun cu o pipetă cîte 1 ml din acest amestec. Se adaugă o,1 ml trombină, iar după coagulare se urmărește timpul de liză al cheagului. Dacă determinările se fac din sînge diluat și coagulat, aprecierea activității fibrinolitice se face prin dozarea hemoglobinei eliberate din cheagul lizat.

Valorile normale pentru sîngele provenit de la om sînt de 1o-12 ore. Aceste valori se scurtează mult în stările de fibrinoliză acută, liza cheagului făcîndu-se în 1-3 ore, în raport cu gravitatea bolii.

b) Timpul de liză al cheagului obținut din euglobulinele plasmatice.

O soluție slabă, reținîndu-se în precipitat numai activatorii fibrinolizei (plasminogenul, plasmina și o parte din fibrinogen). Supernatantul conține astfel pseudoglobulinele, inhibitori ai fibrinolizei, care pot fi astfel îndepărtați.

Metodă : într-un tub de centrifugă se pune 1 ml plasmă citratată, la care se adaugă 15 ml apă distilată și o,3 ml acid acetic 1 %. Tubul se păstrează timp de 3o minute la gheață. După formarea precipitatului euglobulinic se centrifughează timp de 1o' la 1ooo r.p.m. Supernatantul se aruncă, iar precipitatul se dizolvă într-un volum egal cu cel plasmatic (1 ml) soluție tampon veronal cu pH 7,6. Se ia o altă eprubetă în care se pun o,2 ml soluție euglobuline, o,2 ml soluție tampon, o,2 ml soluție de trombină și o,2 ml fibrinogen soluție o,2 % (pentru a evita eroarea dată de o eventuală hipofibrinogenemie). După coagulare se introduc eprubetele în baia de apă la 37°C, unde se mențin pînă la liza completă a cheagului de fibrină.

Valori normale la om 3-6 ore ; la cîine 30-60'.

Scurtarea timpului de liză denota o activare a fibrinolizei.

Explorarea unei tulburări de hemostază începe cu testele globale care sînt orientative și se continuă în măsura dotării laboratoarelor cu teste din ce în ce mai precise pentru fiecare etapă. Pentru depistarea alterărilor unei anumite etape este necesară folosirea a cel puțin 2-3 teste specifice.

TABEL V- Explorare orientativă în sindroamele hemoragice:

Explorarea	Vasopatii	Trombocitopatii	Coagulopatii
Proba garoului	+ +	+	-
Timp de sîngerare	+	+	-
Nr. trombocitelor	-	+ +	-
Timp de coagulare	-	-	++
Timp de protrombină	-	-	++
Fibrinogenemia	-	-	±
Trombelastrografia	-	-	++
+ valori modificate			

Capitolul VI

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Lucrarea urmărește a prezenta unele modele experimentale precum și cîteva din metodele de explorare funcțională a tulburărilor aparatului respirator.

A. Modele experimentale

Edemul pulmonar acut este o tulburare paroxistică a respirației care se caracterizează prin extravazarea în alveolele pulmonare a unei serozități bogate în albumină și elemente figurate provenite din torentul circulator pulmonar.

Importanța studiului experimental al edemului pulmonar acut este datorită frecvenței apariții acestui sindrom, ca o complicație gravă, adesea terminală a numeroase afecțiuni cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central etc.

Cele mai multe din modelele experimentale au căutat să urmărească acțiunea dezechilibrului hemodinamic provocat prin diferite intervenții asupra cordului, vaselor mari, limfaticelor, volumului circulator. Astfel edemul pulmonar acut a fost produs în urma creerii unei insuficiențe cardiace prin :

- ligatura aortei înaintea trunchiului brahio-cefalic ;
- infarct de miocard prin ligatura coronarei ;
- insuficiența aortică prin leziuni în urma pensării sigmoidelor aortei ;
- stenoză mitrală prin îngustarea orificiului mitral cu ajutorul unui fir.

Prin aceste mecanisme, după cum a arătat și D r e n k - h a h n, crește presiunea în auriculul stîng, în venele și capilarele pulmonare.

Cînd presiunea capilară pulmonară a depășit 30 mm Hg iar presiunea ventriculara dreaptă nu este modificată, apare edemul pulmonar acut.

Alți cercetători au studiat acțiunea edematogenă produsă

prin inspir împotriva unei rezistențe, prin hiperoxie, prin gaze toxice, prin substanțe chimice.

A fost studiată de asemeni acțiunea edematogenă a leziunilor nervoase produse prin embolii cerebrale, injecții cu pudră de licopodiu, hipertensiune intracraniana, injecții de fibrina în marea cisternă.

Un alt model experimental a fost edemul pulmonar acut adrenalinic prin injectarea i.v. sau intracerebrală, precum și edem pulmonar acut produs prin clorură de amoniu injectată intraperitoneal sau intracerebral.

1. Edemul pulmonar acut prin injecții de clorură de amoniu intraperitoneal

Metodă de lucru : la un șobolan în stare de veghe, prealabil cîntarit, se injectează intraperitoneal clorură de amoniu 0,6 ml/100 g din soluția 6 %. Se notează timpul injectarii, al apariției simptomelor și al morții. Se urmăresc de asemeni stetacustic modificările pulmonare.

Dacă șobolanul moare se face examenul necropsic, urmărindu-se modificările ce au survenit la nivelul pulmonilor și traheei; se cîntăresc pulmonii și se determină coeficientul pulmonar.

Rezultate : după 10-15 minute șobolanul prezintă dispnee, convulsii tonice și clonice, iar la ascultație se constată prezența ralurilor bronșice. După 20-30 minute o parte din șobolani prezintă nazal eliminarea unei secreții roz, aerate, spumoase.

Autopsia animalelor decedate arată macroscopic pulmoni destinși de volum, congestivi, care crepită la palpare.

Coeficientul pulmonar prezintă valori cuprinse între 1,80-2.

Interpretare. C a m e r o n consideră edemul pulmonar acut produs prin injectarea clorurii de amoniu intraperitoneal, ca un edem neurogen, de origine adrenergică putînd fi prevenit prin substanțe simpaticolitice, adrenolitice, ganglioplegice.

G o t h s e g e n consideră că acest model de edem este neurohemodinamic, deoarece $ClNH_4$ ar determina la început bradicardie și unele leziuni miocardice, care ulterior ar declanșa edemul pulmonar acut.

2. Edemul pulmonar acut neurogen la şobolani

Metoda de lucru. Un şobolan în stare de veghe se depilează în regiunea parietală stîngă, apoi este imobilizat de un laborant astfel încît mîna dreaptă fixează trenul posterior iar mîna stîngă botul. Cu ajutorul unui dispozitiv special se face o puncţie în partea posterioară a regiunii parietale stîngi la mijlocul distanţei dintre unghiul extern al ochiului şi linia mediană, injectîndu-se o,1-o,2 ml din soluţia de adrenalină 1 ‰. In acelaşi mod se procedează şi pentru introducerea soluţiei de clorură de amoniu 6%. La ambele animale se urmăresc modificările stării generale, durata supravieţuirii. La animalele moarte se face examenul microscopic şi se determină coeficientul pulmonar.

Rezultate : la şobolanul căruia i s-a injectat adrenalină se constată apariţia imediată a convulsiilor tonice şi clonice, dispnee, la 2-3 minute apariţia unei secreţii nazale roz aerate urmată de un scurt interval de timp de moartea animalului. La animalul injectat cu clorură de amoniu aceste simptome apar la 1o-15 minute şi uneori sînt urmate de moartea animalului.

Examenul anatomopatologic macroscopic la ambele animale arată modificări caracteristice edemului pulmonar acut experimental. Coeficientul pulmonar este mai crescut decît în cazul edemului pulmonar acut provocat prin injecţie i.v. de adrenalină sau intraperitoneală de $ClNH_4$.

Interpretare : iritaţia produsă de injectarea adrenalinei şi clorurei de amoniu în substanţa cerebrală, iradiază interesînd imediat formaţiile nervoase responsabile pentru menţinerea normală a vasomotricităţii şi permeabilităţii la nivelul pulmonilor. Se pare că acţiunea iritantă a adrenalinei sau a clorurei de amoniu introdusă în creer iradiază spre zona posterioară a hipotalamusului, către centrii simpatici vasomotori, prin intermediul cărora se provoacă alterarea permeabilităţii alveolo-capilare şi dezechilibrul hemodinamic. Modificările permeabilităţii alveolo-capilare au fost puse în evidenţă prin diferite examene histopatologice microscopice. S-a remarcat alterarea fibrelor elastice şi de reticulină precum şi un important grad de depolimerizare a mucopolizanaridelor din membranele bazale şi din substanţa fundamentală. Prin examenul electro-

nomicroscopic nu s-au evidenţiat rupturi ale structurilor care formează bariera aer-sînge (fig. 22). Ar fi vorba deci de modificari ale proceselor biologice active responsabile de menţinerea permeabilităţii alveolocapilare şi nu de leziuni destructive ale pereţilor alveolari.

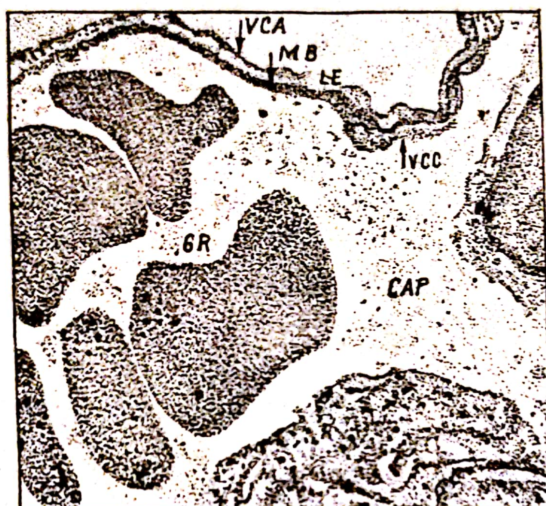


Fig. 22 - Aspectul electronomicroscopic al edemului pulmonar experimental adrenalinic.

Capilar (CAP) destins, plin cu hematii (GR). Spaţiul aer-sînge (Sp AS) puternic destins. Lichidul de edem (Lc) acumulat în special între membrana bazală (M.B.) şi expansiunea citoplasmatică alveolară (VCA). Aceasta prezintă porţiuni strangulate în zonele unde s-a produs o infiltraţie însemnată a membranei bazale (mărire : 5000).

Toate aceste perturbări produse de iritarea nervoasa, duc la inundarea alveolelor pulmonare cu lichid şi elemente celulare din torentul circulator. Inundarea alveolara reduce oxigenarea sîngelui care perfuzează acest teritoriu. Edemul pulmonar perturbă de asemeni ventilaţia diminuînd elastanţa pulmonară. Această anoxie duce la creşterea frecvenţei respiratorii, la respiraţie superficială datorită diminuării elasticităţii pulmonare. Hipoxia marcata provoacă modificări metabolice în întregul organism şi în deosebi la nivelul miocardului. Se produce insuficienţa ventriculară stîngă care măreşte şi mai mult presiunea în mica circu-

lație, întreține edemul și dacă nu se intervine se ajunge la moarte prin tulburări anoxice.

3. <u>Embolie pulmonară experimentală</u>

Experiențele pot fi efectuate pe cîini, pisici sau iepuri.

Material necesar : masă de operație, instrumentar chirurgical obișnuit, cloraloză, aparatură de înregistrare a tensiunii arteriale, a tensiunii venoase și a respirației, oleu de parafină seringă, kimograf, heparină, cîine, electrocardiograf.

Tehnică. Se fixează cîinele pe masa de operație și apoi se anesteziază cu cloraloză. Printr-o incizie mediană în regiunea gîtului se descoperă cele două vene jugulare externe, una din carotidele primitive și nervii pneumogastrici. Se montează dispozitivele pentru înregistrarea tensiunii arteriale și presiunii venoase. Se aplică pneumograful pe torace și se montează electrozii pentru înscrierea electrocardiogramei. Se înregistrează pe kimograf fondul respirator, presiunea arterială și venoasă și se face înregistrarea electrocardiografică.

Se injectează în vena jugulară oleu de parafină o,5-o,8 ml/kg.corp și se urmăresc modificările care survin. In loc de oleu de parafină mai pot fi folosite ca substanțe emboligene : suspensia apoasă de pulbere de licopodiu 5-1o ml, 2-3 ml sulfat de bariu în soluție cloruro-sodică izotonică, o,15-o,2o g/ml ; suspensie apoasă de bismut.

După efectuarea emboliei se practică pe fondul tulburărilor apărute o vagotomie bilaterală în 2 timpi și se urmăresc modificările ce survin.

<u>Rezultate</u> : introducerea oleului de parafină în vena jugulară produce o embolie pulmonară care are ca rezultat scăderea bruscă a tensiunii arteriale, creșterea tensiunii venoase, bradicardie, tahipnee. Se întîmplă uneori să apară moartea datorită intensității fenomenelor.

Vagotomia bilaterală determină revenirea tensiunii arteriale. Electrocardiograma prezintă aspecte de supraîncărcare ventriculară dreaptă (devierea axei electrice la dreapta, S profund în D_1 cu subdenivelarea de ST, T difazic sau inversat în D_2, Q profund și T inversat în D_3, T inversat în V_1, V_2 și V_3).

Interpretare. Embolia pulmonară duce la obstrucţia vaselor pulmonare, la stază în mica circulaţie şi diminuarea aportului de sînge spre cordul sting. Aceste perturbări hemodinamice survin dacă este scos din funcţie 65 % din patul arterial pulmonar.

Daca se suprima 85 % din teritoriul vaselor pulmonare survine moartea; suprimarea unei zone mai mici de 65 % duce numai la o creştere a rezistenţei vasculare pulmonare, care are ca urmare ridicarea presiunii ventriculului drept şi a arterei pulmonare.

Modificările cardiovasculare care survin după producerea emboliilor mari se datoresc unei hipoxii miocardice care este consecinţa scăderii debitului cardiac şi a presiunii aortice, precum şi a unei vasoconstricţii reflexe a arterelor coronare transmise prin nervul vag (reflex pulmocoronarian) sau a unei insuficienţe a circulaţiei coronariene de întoarcere prin intermediul venelor lui T h e b e s i u s în urma hipertensiunii din cavităţile drepte.

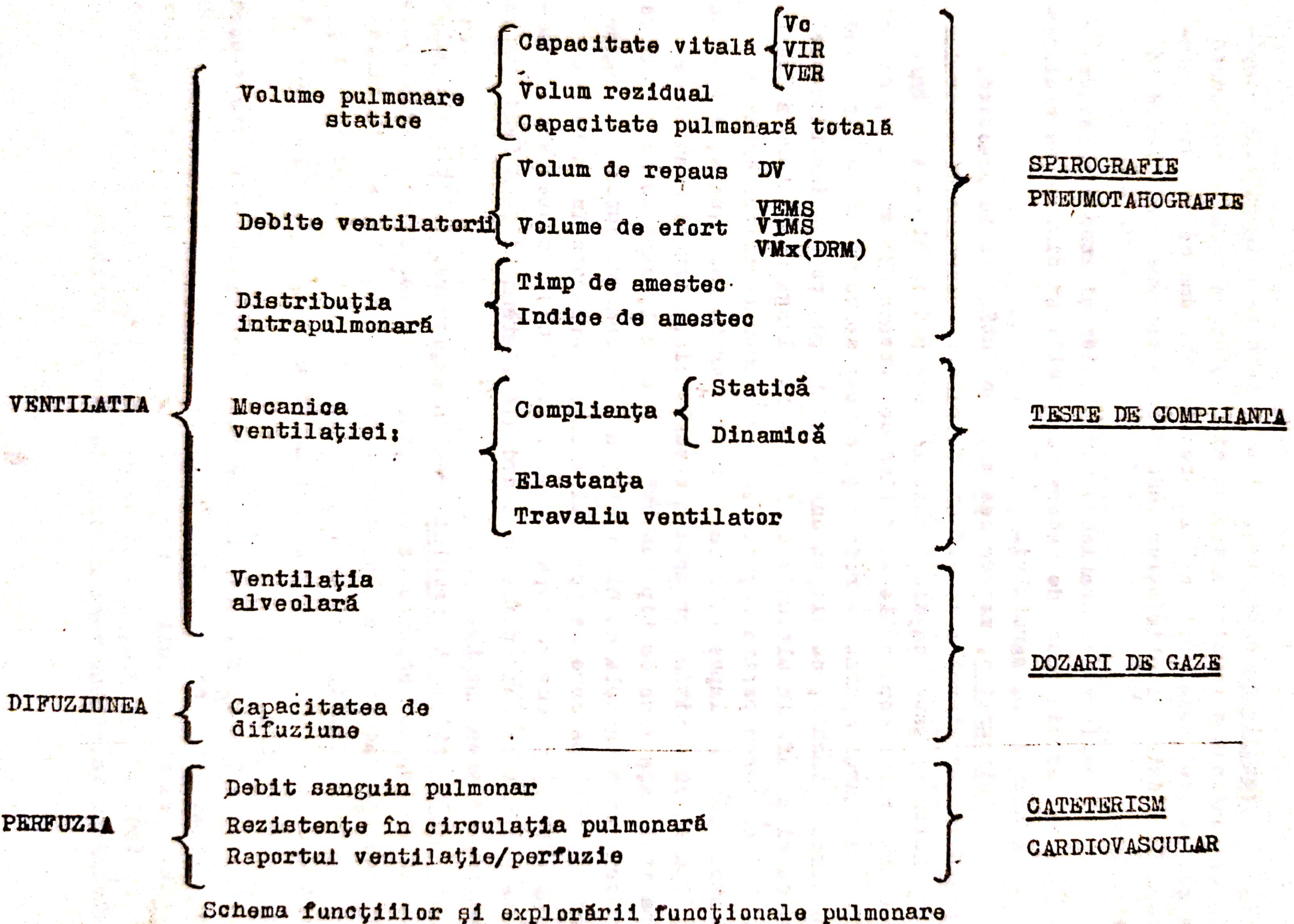
Creşterea tensiunii arteriale dupa secţionarea pneumogastricului demonstreaza că în producerea modificărilor tensionale un rol important revine şi impulsurilor plecate de la angioreceptorii pulmonari.

B. Explorarea funcţională a aparatului respirator

Explorarea funcţională pulmonară urmăreşte stabilirea diagnosticului de insuficienţă respiratorie, precizarea naturei (obstructivă, restrictivă) şi gradul tulburării pulmonare, cît şi răsunetul pe care îl are asupra homeostaziei O_2 şi CO_2 în sîngele arterial (vezi schema).

Scopul principal al investigaţiilor funcţionale constă însă în aprecierea capacităţii funcţionale respiratorii în afecţiunile pulmonare sau cardiace, cît şi în afecţiunile extrapulmonare cu repercusiuni asupra aparatului respirator sau în vederea unor intervenţii chirurgicale pe torace, în expertiza capacităţii de muncă etc.

In practică această investigaţie începe cu un examen de triaj al ventilaţiei pulmonare.



Schema funcţiilor şi explorării funcţionale pulmonare

Ventilația este procesul prin care se asigură reîmprospătarea continuă a aerului alveolar și menținerea relativ constantă a compoziției sale, prin mobilizarea unor volume de aer din atmosferă în plămîni și eliminarea unor volume aproape echivalente la exterior.

Inregistrarea grafică a ventilației și studiul acestor volume de aer din punct de vedere cantitativ și dinamic se realizează cu ajutorul spirografului.

Spirografia, metoda cea mai des întîlnită în practică, constă în înscrierea automată și vizibilă a volumelor și debitelor ventilatorii. Este una din tehnicile cele mai vechi de explorare respiratorie, începuturile ei datînd de aproape 130 ani. Timp de un secol singurul aparat de referință a fost spirograful de tip "umed" cu circuit închis, cu clopot cufundat în apă, peniță inscriptoare și cu kimograf. In ultimele două decenii, larga dezvoltare a studiului de teren pentru depistarea bronhopneumopatiilor cronice obstructive, au impus fabricarea unor aparate mai ușoare, simplu de manipulat cu o citire promptă a rezultatelor. Astfel s-au impus aparatele așa zise de tip "uscat" ca Eutestul, care au avantajul că înscriu pe o cartelă de hîrtie împinsă de tambur, curba expirogramei forțate, pe care se pot citi volumele expirate în unitate de timp (VEMS), precum și capacitatea vitală (CV). Acestea sînt corectate automat la condițiile standard ale sistemului BTPS (Body Temperature, Pressue, Soft).

Pregătirea bolnavului. Pentru explorarea funcțională pulmonară se impune respectarea condițiilor bazale. Determinarea spirografică se execută de obicei dimineața pe nemîncate, sau la circa 3-4 ore de la masă, după un repaus fizic și psihic de 30 minute , fără medicație excitantă sau deprimantă a centrilor respiratori de cel puțin 24 ore.

In timpul determinării se interzice orice excitație sonoră, luminoasă, etc.; se interzice intrarea în laborator a altor persoane. Bolnavul va fi instruit asupra desfășurării examenului. Se stabilesc de la început vîrsta, înălțimea și greutatea pacientului, necesare calculării valorilor ventilatorii teoretice,normale.

Determinările spirografice pot fi împărţite în două mari grupe : volume statice şi debite ventilatorii.

I. Volumele pulmonare statice, reprezintă indici ce îmbracă un caracter s t a t i c, factorul timp nefiind luat în consideraţie. Acestea definesc cantitatea de aer aflat în plămîni în diferite faze ale actului respirator. Cuprind capacitatea vitală CV, cu componentele sale : volum curent Vc, volum inspirator de

TABEL VI

Factorii de conversie a volumelor gazelor de la temperatura camerei, la 37°

Temperatura camerii (C)	Factorii de conversie	Temperatura camerii (C)	Factorii de conversie
20	1,102	29	1,051
21	1,096	30	1,045
22	1,091	31	1,039
23	1,085	32	1,032
24	1,080	33	1,026
25	1,075	34	1,020
26	1,068	35	1,014
27	1,063	36	1,007
28	1,057	37	1,000

rezervă VIR şi volum expirator de rezervă VER, de asemeni volumul rezidual VR, capacitatea reziduală funcţională CRF şi capacitatea pulmonară totală CPT (fig. 23).

1. Capacitatea vitală CV este volumul maxim de aer ce poate fi eliminat printr-o expiraţie maximă completă care urmează unei inspiraţii maxime.

Pentru înregistrarea CV, bolnavul conectat la aparat şi acomodat, execută un inspir puternic, urmat de un expir cît mai complet. Acesta permite calcularea nu numai a CV dar şi a componentelor sale Vc, VIR, VER.

Calcularea CV se face prin măsurarea distanţei în centi-

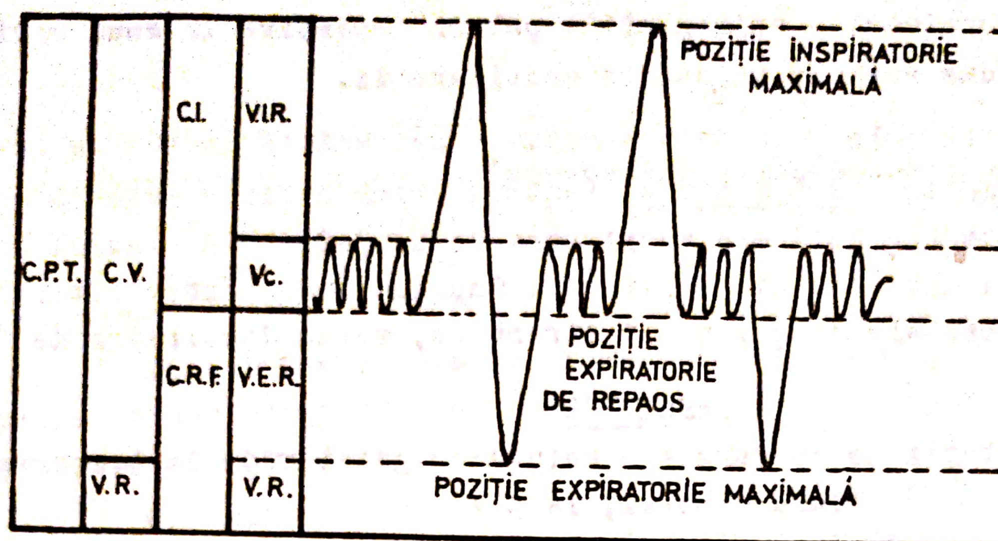


Fig. 23 - Schema volumelor pulmonare

metri între punctele limită ale inspirației și expirației, care se multiplică cu factorul de conversiune al aparatului (pentru pulmotest, calibrarea este de 300 cmc (ml) pentru 1 cm deplasare sau 30 cmc pentru un mm deplasare a peniței). Valoarea CV se corectează cu factorul BTPS și se exprimă în mililitri sau litri (cifre absolute), sau în procente % din valoarea ideală teoretică(tabel VI).

Pentru aprecierea valorii teoretice a CV la adult s-au utilizat numeroase formule și nomograme. Parametrii utilizați în calcul sînt : înălțimea în centimetri , greutatea în kilograme, suprafața corporală în metri pătrați, metabolismul bazal ideal în calorii/24 h.

Dintre acestea au avut o utilizare largă, formulele lui Antony și Baldwin - Cournand. Cele elaborate de un grup de specialiști ai Comunității Europene a Cărbunelui și Oțelului (CECO) au intrat în utilizare pe măsura verificării lor diagnostice (tabel VII)

Pentru copii formula lui Cara sau Fundeni (CV = Sc x K) sînt cele mai utilizate (constanta K variază pentru băieți și fete în raport cu vîrsta).

Pentru calcularea unui parametru se înmulțește talia ridicată la cub T^3 cu coeficientul corespunzător vîrstei bolnavului pentru parametrul cercetat.

Pentru femei valorile teoretice ale CV reprezintă 80 % din cele calculate pentru bărbați. Pentru VEMS și VEMS/CV, valorile sînt aceleași ca ale bărbaților.

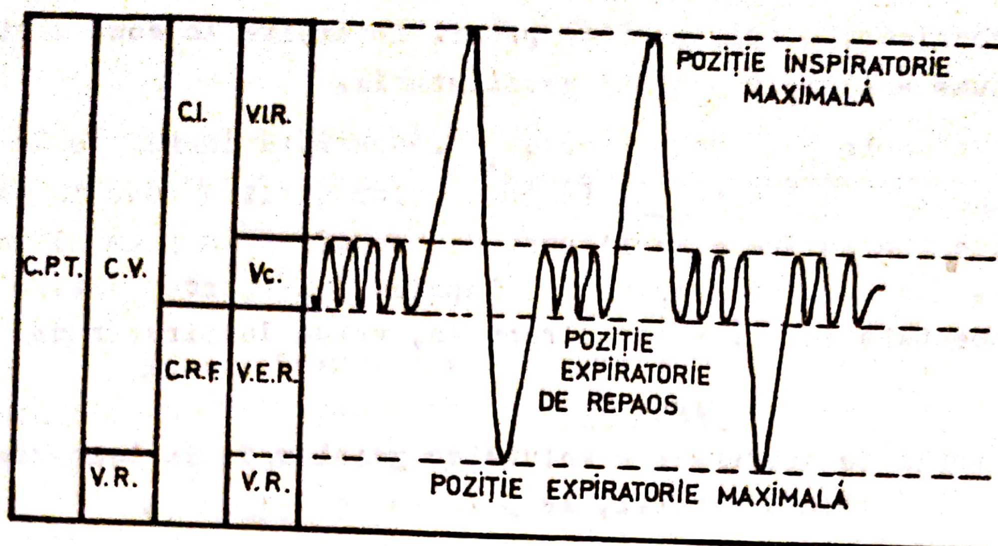


Fig. 23 - Schema volumelor pulmonare

metri între punctele limită ale inspirației și expirației, care se multiplică cu factorul de conversiune al aparatului (pentru pulmotest, calibrarea este de 300 cmc (ml) pentru 1 cm deplasare sau 30 cmc pentru un mm deplasare a peniței). Valoarea CV se corecteaza cu factorul BTPS și se exprimă în mililitri sau litri (cifre absolute), sau în procente % din valoarea ideala teoretică(tabel VI).

Pentru aprecierea valorii teoretice a CV la adult s-au utilizat numeroase formule și nomograme. Parametrii utilizați în calcul sînt : înălțimea în centimetri , greutatea în kilograme, suprafața corporala în metri pătrați, metabolismul bazal ideal în calorii/24 h.

Dintre acestea au avut o utilizare largă, formulele lui Antony și Baldwin - Cournand. Cele elaborate de un grup de specialiști ai Comunității Europene a Cărbunelui și Oțelului (CECO) au intrat în utilizare pe măsura verificării lor diagnostice (tabel VII)

Pentru copii formula lui Cara sau Fundeni (CV = Sc x K) sînt cele mai utilizate (constanta K variază pentru băieți și fete în raport cu vîrsta).

Pentru calcularea unui parametru se înmulțește talia ridicata la cub T^3 cu coeficientul corespunzător vîrstei bolnavului pentru parametrul cercetat.

Pentru femei valorile teoretice ale CV reprezintă 80 % din cele calculate pentru bărbați. Pentru VEMS și VEMS/CV, valorile sînt aceleași ca ale bărbaților.

TABEL VII

Valorile teoretice ale unor parametri ventilatori
(Formule CECO)

Bărbaţi

Vîrsta	CV/T^3	VR/T^3	CPT/T^3	100.VR/CPT	$VEMS/T^3$	100 VEMS
18-19	0,990	0,240	1,230	19,5	0,812	82,0
20-29	1,025	0,275	1,300	21,0	0,818	80,0
30-34	1,020	0,300	1,300	22,5	0,795	78,0
35-39	1,010	0,310	1,320	23,5	0,778	77,0
40-44	1,000	0,320	1,320	24,3	0,757	75,5
45-49	0,990	0,330	1,320	25,0	0,737	74,5
50-54	0,970	0,350	1,320	26,5	0,713	73,5
55-59	0,950	0,370	1,320	28,0	0,684	72,0
60-64	0,930	0,930	1,320	29,5	0,651	70,0

Scăderile CV sub 70 % din valorile CV teoretice la adult şi sub 80 % la copii şi tineri se socotesc patologice.

Scăderea CV poate fi provocată de :

- factori ce limitează expansiunea toracelui : tulburări neuromusculare, intoxicaţii cu barbiturice, traumatisme cranio-cerebrale, edeme sau hemoragie cerebrală, alterări ale căii aferente sau ale plăcii neuromotoare (poliomielită, pareze, paralizii sau miastenii);
- factori ce îngreunează mecanica toraco-pulmonară: deformări osoase, obezitate, afecţiuni abdominale care limitează excursiile diafragmului;
- factori ce limitează expansiunea plămînilor: procese pleurale, cardio-pericardice sau creşterea rezistenţei elastice, ca în fibroză, stază pulmonară etc.
- Excluderea de parenchim pulmonar funcţional, ca în numeroase afecţiuni : T.B.C. emfizem, pneumonii, abces pulmonar etc.

2. <u>Volumul curent Vc</u> reprezintă volumul de gaz mobilizat în cursul unei mişcări ventilatorii obişnuite de repaus.

Pentru a se calcula Vc se trag două paralele la limitele expiratorii (A-B) şi inspiratorii (C-D) de repaus ale curbei spiro-

gramei (fig. 24). Se măsoară distanța dintre cele două paralele, se înmulțește cu factorul de conversiune al aparatului și apoi cu factorul de corecție BTPS. Volumul curent se exprimă în mililitri sau în procente din CV reală.

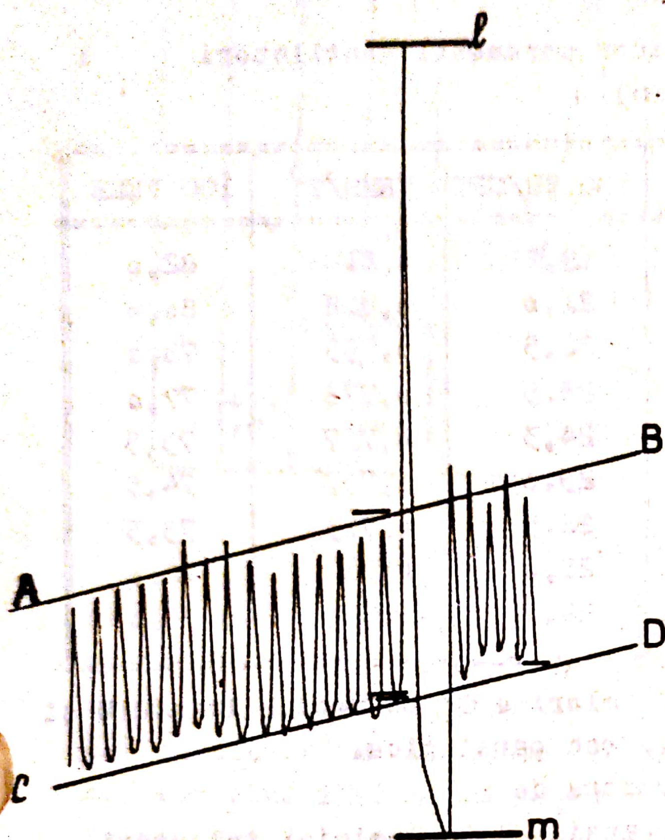


Fig. 24 - Spirograma normală

In general, la adulți, în condițiile ventilației de repaos Vc măsoară în medie 500 ml, cu variații în funcție de subiect (vîrstă, talie, sex) și cu limite extrem de mari (350-600 ml). El reprezintă în medie 15 % din CV reală cu limite între 12 și 17,5 %.

La copii, volumul curent crește cu vîrsta, la nou născut, reprezentînd circa 15-20 ml, iar la adolescenți atingînd 450-650 ml.

Vc poate crește pînă la 50 % din CV în ventilație maximă, în efort, sau în inspirarea unui amestec CO_2 mai mare de 5 pînă la 10 %. Este scăzut în toate stările patologice ce reduc amplitudinea mișcărilor ventilatorii, tahipnee, respirație superficială însoțind sindromul de hipoventilație globală sau alveolară.

Spațiul mort reprezintă cantitatea de aer care nu participă la schimburile gazoase. Este format din două compartimente. :

- spațiul mort fix, anatomic, ce cuprinde aerul din marile căi aeriene traheobronșice (150 ml aer);
- spațiul mort variabil, fiziologic, ce cuprinde aerul din bronhiole, canale alveolare, ca și întregul volum de aer ventilat dar care nu participă la schimburile gazoase datorită alveolelor neperfuzate (130-200 ml aer) este mai important pentru respirație.

Dacă se scade din Vc (500 ml aer) spațiul mort fiziologic (150 ml aer), rămîn disponibile pentru schimburile gazoase numai 350 ml aer.

Spațiul mort fiziologic se poate calcula după formula lui

gramei (fig. 24). Se măsoară distanţa dintre cele două paralele, se înmulţeşte cu factorul de conversiune al aparatului şi apoi cu factorul de corecţie BTPS. Volumul curent se exprimă în mililitri sau în procente din CV reală.

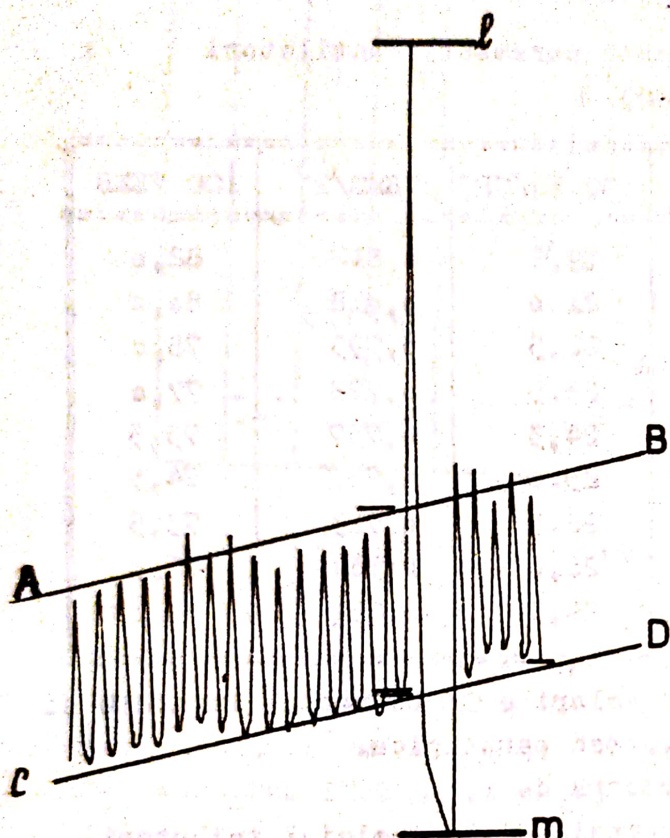


Fig. 24 - Spirograma normală

In general, la adulţi, în condiţiile ventilaţiei de repaos Vc măsoară în medie 500 ml, cu variaţii în funcţie de subiect (vîrstă, talie, sex) şi cu limite extrem de mari (350-600 ml). El reprezintă în medie 15 % din CV reală cu limite între 12 şi 17,5 %.

La copii, volumul curent creşte cu vîrsta, la nou născut, reprezentînd circa 15-20 ml, iar la adolescenţi atingînd 450-650 ml.

Vc poate creşte pînă la 50 % din CV în ventilaţie maxima, în efort, sau în inspirarea unui amestec CO_2 mai mare de 5 pînă la 10 %. Este scazut în toate stările patologice ce reduc amplitudinea mişcărilor ventilatorii, tahipnee, respiraţie superficială însoţind sindromul de hipoventilaţie globală sau alveolară.

Spaţiul mort reprezintă cantitatea de aer care nu participă la schimburile gazoase. Este format din două compartimente :

.- spaţiul mort fix, anatomic, ce cuprinde aerul din marile căi aeriene traheobronşice (150 ml aer);

- spaţiul mort variabil, fiziologic, ce cuprinde aerul din bronhiole, canale alveolare, ca şi întregul volum de aer ventilat dar care nu participă la schimburile gazoase datorită alveolelor neperfuzate (130-200 ml aer) este mai important pentru respiraţie.

Dacă se scade din Vc (500 ml aer) spaţiul mort fiziologic (150 ml aer), rămîn disponibile pentru schimburile gazoase numai 350 ml aer.

Spaţiul mort fiziologic se poate calcula după formula lui

$$Bohr = Vc \times \frac{O_2 \text{ expirat} - O_2 \text{ alveolar}}{O_2 \text{ inspirat} - O_2 \text{ alveolar.}}$$

Valorile spaţiului mort cresc în emfizemul pulmonar, stenoze bronşice, caverne tbc mari şi scad în obstrucţiile bronşice complete, atelectazii.

3. <u>Volumul inspirator de rezervă</u> – VIR– reprezintă volumul de aer care mai poate pătrunde în plămîni în cursul unei inspiraţii maxime, plecînd de la nivelul inspirator de repaus; el reprezintă circa 6o % din CV reală la adulţi, modificîndu-şi valoarea absolută şi procentuală în funcţie de poziţia ventilatorie şi de modificările celorlalte fracţiuni ale CV.

La copiii (8–15 ani) valorile sînt cuprinse între 87o şi 3.o8o ml, reprezentînd în medie 52–6o % din CV teoretică (pe grupe de vîrstă).

In general, VIR nu are valoare interpretativă deosebită; în domeniul acestui volum se înscriu obişnuit amplitudinile volumetrice de efort sau compensare ventilatorie (în condiţii patologice).

Determinarea spirografică se face măsurîndu-se în milimetri distanţa dintre poziţia inspiratorie de repaus (A–B) şi poziţia inspiratorie maximă de pe curba CV. Cifra găsită se multiplică cu factorul de conversiune al aparatului (3oo ml) şi se corectează apoi la BTPS (fig. 24).

4. <u>Volumul expirator de rezervă</u> – VER –, reprezintă volumul de gaz care mai poate fi eliminat din plămîni printr-o expiraţie maximă, care urmează după expiraţia de repaus. Exprimarea curentă se face în cifre absolute sau procentuale, valorile fiind cuprinse la adult între 6oo–2ooo ml (media 12oo ml) şi respectiv 28–31 % din CV reală.

VER este mai mic în clinostatism (21 % CV) decît în ortostatism sau aşezat (34 %). Creşterea raportului a fost găsită în maladii obstructive bronhopulmonare, în dureri toracice, afecţiuni pleurale etc. Ca parametru singular, VER nu are valoare diagnostică şi în multe afecţiuni exteriorizarea lui spirografică este dificilă.

Determinarea spirografică a VER şi calcularea sa se face în acelaşi mod cu cea a VIR.

5. <u>Capacitatea inspiratorie</u> - CI - reprezintă suma dintre VC şi VIR adică volumul de aer care pătrunde în plămîn, la trecerea de la poziţia expiratorie de repaus la cea inspiratorie maximă.

CI se determină şi se calculează după acelaşi procedeu descris la volumele componente, reprezentînd circa 75 % din CV reală. In studiile volumetrice pulmonare dat fiind variabilitatea fiziologică mare a VIR şi VC, se utilizează mai frecvent CI pentru interpretare şi exprimare.

6. <u>Volumul rezidual - VR,</u> - este cantitatea de aer nemobilizabilă, care rămîne în plămîn la sfîrşitul unei expiraţii forţate. Se determină indirect, prin inspirarea unui amestec de aer cu o cantitate definită de gaz străin inert (heliu, hidrogen). Măsurarea concentraţiei acestuia în aerul expirat se face cu ajutorul unui analizor de gaze termoelectric KNIPPING, intercalat în circuit.

Determinarea VR permite obiectivizarea şi clasificarea stadială a emfizemului, aprecierea gravităţii acestuia şi a evoluţiei dacă determinările se repetă în timp.

Un emfizem uşor (stadiu I)	= VR 25-35 % din CPT
Un emfizem mediu (stadiu II)	= VR 35-45 % din CPT
Un emfizem avansat (stadiu III)	= VR 45-55 % din CPT
Un emfizem grav (stadiu IV)	= VR peste 55 % din CPT

In afecţiunile restrictive VR poate fi scăzut.

7. Cunoscîndu-se volumul rezidual, se poate calcula <u>capacitatea reziduala funcţionala - CRF -,</u> care este formata din volumul expirator de rezervă - VER +.volumul rezidual VR.

Capacitatea reziduală - CR - este volumul de gaz restant în plămîn în poziţie de repaus expirator.

Determinarea CRF se face astfel : după un expir forţat, se pune bolnavul să respire într-un spirometru al cărui volum şi concentraţie în heliu sînt cunoscute. Dupa cîteva minute, se calculează din nou în această atmosferă concentraţia în heliu. Dupa gradul de diluţie faţă de valorile iniţiale se poate socoti capacitatea reziduala funcţionala.

In condiţii normale, volumul rezidual funcţional permite un amestec omogen în aproximativ 2 minute, adică în 20-25 mişcari respiratorii. Se realizează astfel o omogenizare în proporţie de 95 %.

La bolnavii emfizematoşi, la care volumul de aer este crescut, cît şi la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, datorită inegalităţii de distribuţie a aerului în diferitele teritorii ale parenchimului pulmonar, timpul de omogenizare este mai mare şi necesită un număr de 15o sau mai multe mişcări respiratorii.

8. Capacitatea pulmonară totală - (CPT este volumul de aer ce poate fi conţinut în plămîni la sfîrşitul unei inspiraţii maxime. Ea însumează capacitatea vitală şi volumul rezidual, respectiv CPT= = CV + VR.

Normal CPT variază între 35oo-65oo ml aer la adult. Calcularea CPT teoretic, CPTt, se poate efectua după diferite formule, propuse de diverşi autori.

După ANTHONY : $CPT_t = CV_t \times 1,32$

După BALDWIN şi COURNAND :

- pentru bărbat CPT_t = 36,2 -(o,o6 x vîrstă) x talia în cm
- pentru femeie CPT_t = 28,6 -(o,o6 x vîrsta) x talia în cm

In practică CPT_t se calculează după tabele CECO.

La normali CPT variază cu ± 15-2o % din CPT_t. Variaţiile CPT depind de variaţiile componentelor sale, în special de cele ale CV. Astfel CPT este mai mare la atleţi. Ea scade în procesele restrictive.

In mod normal raportul dintre VR şi CPT variază între 19-3o % în funcţie de vîrstă, fiind în medie 25 % din CPT. Creşterea VR peste valorile teoretice (găsite în tabelele CECO) şi a raportului VR/CT peste 35 % este patologică şi indică hiperinflaţia pulmonară caracteristică emfizemului pulmonar.

Determinarea CPT este utilă în clinică deoarece întăreşte informaţiile date de alterările volumelor componente. In fibrozele interstiţiale incipiente în care capacitatea vitală nu apare redusă sub limita inferioară a variaţiilor normale, o reducere a CPT semnalează existenţa unui sindrom restrictiv care nu poate fi sesizat numai prin determinarea CV.

II. Debitele ventilatorii sînt indici care a[illegible]aracter d i n a m i c deoarece măsoară capacitatea de mobili[illegible] a aerului pe unitatea de timp : debitul ventilator/minut, debitul ventilator

de repaus şi debitele de efort care sînt volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) şi debitul respirator maxim (DRM), numit şi ventilaţia maximă (VMx).

1. Debitul ventilator/minut, DV, numit volum ventilator de repaus este volumul de gaz ventilat într-un minut, în condiţii de repaus fizic, pe nemîncate şi echilibru termo-dinamic.

Calcularea ventilaţiei de repaus, DV, în condiţiile spirografiei se face prin multiplicarea Vc cu frecvenţa medie/minut.

Frecvenţa respiratorie se exprimă în număr de cicluri ventilatorii pe minut. La adult se situiază între 12-15, la copii (8-16 ani) între 14-18 respiraţii pe minut.

Determinarea frecvenţei se efectuează pe spirograma înregistrată obişnuit, la o viteză dec derulare a hîrtiei, de 60 mm pe minut. Creşterea frecvenţei peste cifrele medii se traduce ca tahipnee, iar scăderea ca bradipnee.

Ventilaţia de repaus variază în limite largi la individul normal.

Un adult ventilează în condiţii bazale 5-8 litri/minut, utilizînd un Vc de 400-700 ml, la o frecvenţă de 12-15 cicluri pe minut.

La copii valorile ventilaţiei variază, la sugar între 440-1780 ml, iar la vîrste mai mari, de la 3 litri pînă la 8,8 litri la vîrsta de 18 ani.

Creşterea ventilaţiei de repaus se realizează prin creşterea volumului curent sau a frecvenţei. In general bolnavii cu afecţiuni pulmonare realizează compensarea ventilatorie pe seama creşterii Vc, care realizînd o distribuţie mai eficace a aerului generează o îmbunătăţire a ventilaţiei alveolare.

In condiţiile micşorării Vc, debitul ventilator de repaus DV poate să rămînă normal, prin creşterea frecvenţei respiratorii. Creşterea frecvenţei însă, măreşte spaţiul mort şi are efect nefavorabil asupra ventilaţiei alveolare. Creşterea DV reprezintă un mecanism de compresare în toate tulburările funcţionale a pulmonului.

Scăderea apare în special în condiţiile fiziopatologice care limitează mişcările ventilatorii.

Cunoaşterea DV prezintă o importanţă clinica mai mare ca a CV sau a volumelor pulmonare statice. DV poate să nu se altereze, chiar daca Vc este scăzut, deoarece intervine tahipneea.

2. <u>Volum expirator maxim pe secundă</u>, VEMS, este volumul maxim de aer care poate fi eliminat din plămîni în prima secundă a unei expirații rapide, forțate și maxime, care urmează unei inspirații maxime. Valoarea VEMS indică modul în care este utilizată capacitatea vitală și depinde de permeabilitatea bronșică, elasticitatea pulmonară și toracică, precum și de musculatura respiratorie. VEMS-ul exprimă capacitatea sau limita de adaptare la efort a bolnavului, motiv pentru care unii autori l-au denumit capacitate pulmonară utilizabilă la efort (Popper, Bercea).

Inregistrarea se efectuează cu o putere de derulare mare a hîrtiei (2 cm/sec). I se explică subiectului tehnica de determinare, efectuează un inspir maxim, apoi își ține aerul inspirat (apnee scurtă), după care i se comandă un expir cu maximum de intensitate și viteză. In acest moment se imprimă hîrtiei o viteză de derulare 2 cm/sec. Proba se repetă de 3-4 ori intercalînd între probe o perioadă de odihnă; se alege proba cea mai mare (fig. 25).

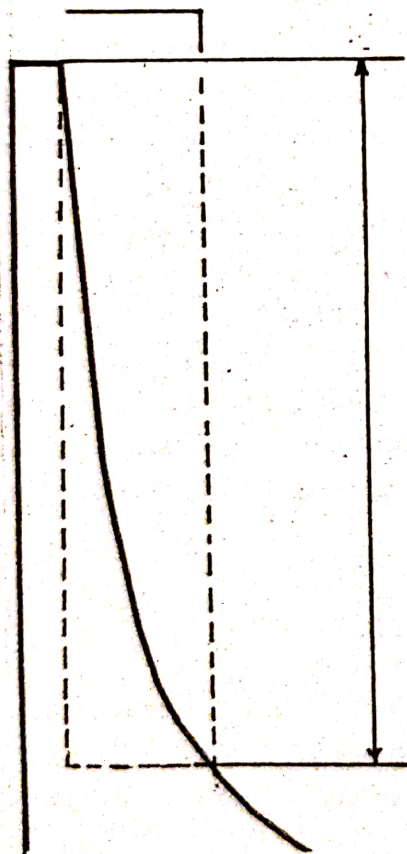


Fig. 25 - Inregistrarea și calculul VEMS

Pentru calcularea VEMS-ului se coboară o perpendiculară din punctul ce marchează începutul expirului. Apoi se determină pe curba expiratorie punctul situat la o secundă (respectiv la 2 cm,în funcție de derularea cilindrului) de această verticală. Numărul de milimetri cuprins între acest punct și maximum inspirului se multiplică cu coeficientul de conversie al aparatului (1 mm = 30 ml) și apoi se corectează cu BTPS.

Valorile absolute ale VEMS-ului variază atît la adult cît și la copil, în funcție de vîrstă, talie și sex. La adult se situează între limite extrem de largi (1600-4600 ml), cu o medie în jur de 3600 ml; la copii peste 5 ani, variază între 990-4150 ml, cu o medie de 2000 ml.

Valoarea VEMS-ului teoretic, ideal, $VEMS_t$ este mai importantă, aceasta poate fi calculată după următoarele formule :

- femei = (o,o28 x talia) - (o,o21 x vîrsta) - o,867
- bărbaţi=(o,o37 x talia) - (o,o28 x vîrsta) - 1,58

Uneori, raportarea VEMS actual la $VEMS_t$ poate fi mai concludentă decît raportarea lui la CV actuală, în special atunci cînd CV este mult diminuată.

VEMS-ul se exprimă în procente din valoare CV reală actuală după formula : VEMS x 1oo/CV.

Cunoscut sub numele de indice TIFFNEAU (indice de permeabilitate bronşică şi elasticitate alveolară), raportul VEMS x 1oo/CV, este normal între 7o-85 % din CV la adulţi, în timp ce la copii cifra depăşeşte 8o % din CV.

Valorile VEMS depind de CV şi de permeabilitatea căilor bronşice, existînd o relaţie directă între valoarea CV şi cea a VEMS-ului. Poate scădea paralel cu CV, din aceleaşi cauze care reduc CV (restricţii pulmonare) situaţie în care indicele Tiffeneau nu reflectă fidel starea permeabilităţilor bronhice (fals normal)sau se poate micşora independent de CV, în obstrucţii bronhopulmonare (reducerea permeabilităţii bronhice, pierderea elasticităţii pulmonare), determinînd reducerea raportului VEMS x 1oo/CV.

Scăderea raportului sub 5o % este expresia unui emfizem obstructiv şi sub 4o %, poate fi semnul indirect al unei hipoventilaţii alveolare (insuficienţă respiratorie pneumogenă cu hipercapnee) dacă şi valoarea sa absolută se situează sub 12oo ml.

Scăderea valorilor VEMS-ului sub 1ooo ml (adult) arată o disfuncţie ventilatorie obstructivă severă.

<u>Volum inspirator maxim pe secundă</u> - VIMS - este volumul de aer care poate fi introdus în plămîn în prima secundă a inspiraţiei maxime şi rapide care urmează unei expiraţii maxime.

Adultul normal îşi inspiră în prima secundă întreaga CV.

Reducerea VIMS disproporţionat faţă de CV se întîlneşte în stenozele laringo-traheale de tip fix sau de tip variabil, extratoracic.

4. <u>Ventilaţia maximă</u> - V.Mx. - sinonimă <u>cu DRM debit respirator maxim</u> sau <u>capacitate respiratoria maximă</u>, CRM, reprezintă canti-

tatea maximă de aer ce poate fi mobilizată într-un minut, în cursul unor respirații cît mai profunde și mai rapide posibile. Astfel se face înregistrarea V.Mx. directe sau reale, prin metode în circuit închis (spirografice), rugînd subiectul să inspire și să expire rapid și forțat timp de 15 secunde.

Calcularea DRM înregistrate prin metoda directă se realizează prin tragerea a două paralele la limitele expiratorii și inspiratorii ale volumelor deplasate și înscrise în timpul celor 15 secunde. Apoi se măsoară distanța dintre aceste două paralele în milimetri, se înmulțesc cu factorul spirografului (1 mm = 3o ml) și cu frecvența pe minut, după care se corectează cu BTPS.

Calcularea DRM reale, actuale, prin metoda indirectă, se face prin multiplicarea VEMS-ului (valoarea absolută) cu 3o, pentru adulți pînă la 5o ani.

Peste vîrsta de 5o ani se înmulțește cu 24, iar la copii între 6-15 ani, valoarea VEMS se multiplică cu 37.

DRM se exprimă în litri/minut și procente din valoarea ideală, teoretică. Normal la bărbați DRM = 8o-16o l/min., iar la femei 6o-12o l/min.

Valorile ideale <u>teoretice</u> - DRM_t - se calculează utilizînd numeroase formule. Toate formulele utilizează pentru aprecierea DRM_t, CV teoretică multiplicată cu un factor variabil cu vîrsta în funcție de frecvența ventilatorie optimă. Astfel pentru adulții tineri (2o-5o ani) CV_t se înmulțește cu 24, iar peste 5o ani, CV_t se multiplică cu 2o. Pentru copii între 7-14 ani, se multiplică cu factorul 37.

DRM reprezintă un test ce informează atît asupra calității pompei toracopulmonare (permeabilitate bronșică și elasticitate alveolară), cît și asupra volumului de gaz mobilizat - CV - permițînd aprecierea rezervei ventilatorii a individului.

V.Mx. poate să scadă prin :

- reducerea CV, în disfuncție ventilatorie restrictivă;
- scăderea raportului VEMS x 1oo/CV în disfuncție ventilatorie obstructivă;
- ambele mecanisme în disfuncția ventilatorie mixtă.

Cu ajutorul spirogramei se mai pot determina şi o serie de teste alveolo-capilare. Inregistrarea simultană a consumului de oxigen pe minut, permite determinarea deficitului spirografic în O_2, cît şi calcularea a 2 indici, care dau relaţii asupra eficienţei ventilaţiei.

1. Echivalentul respirator al O_2, ER, este raportul între ventilaţia pe minut şi consumul de O_2/min.. ER, indică numărul de litri de aer necesari pentru o priză de oxigen de 100 ml. Normal sînt necesari 2,8 l aer/100 ml O_2. Creşterea peste 3 litri aer/100 ml O_2 indică o ventilaţie deficitară, dispnee.

2. Coeficientul de utilizare al O_2, CU, este raportul invers al ER, între consumul de oxigen şi ventilaţie; indică, cantitatea de oxigen în cmc reţinut de sîngele capilar pulmonar din fiecare litru de aer ventilat. Normal sînt reţinuţi 34-48 cmc de oxigen/l aer.

CU creşte la efort, pentru menţinerea constantă a concentraţiei gazelor alveolare.

Creşterea acestui coeficient reprezintă un mecanism de compensare în diferite forme de hipoxie (hipoxică, anemică, stagnantă).

CU scade concomitent cu scăderea capacităţii de difuziune prin membrane alveolo-capilară.

PROBELE FARMACODINAMICE

Sînt teste care permit evidenţierea hiperreactivităţii musculaturii bronşice, şi bronhoconstricţia.

In clinică, spasmul bronşic este cauza frecventă a insuficienţilor ventilatorii obstructive, ca în bronşitele cronice spastice, în unele forme de emfizem pulmonar, dar mai ales în astmul bronşic.

Criza de astm apare ca o consecinţă a :

- stării de alergie pulmonară la un antigen oarecare, care inhalat în cantitate suficientă, provoacă apariţia mediatorilor cu activitate bronhoconstrictiva ;
- excitabilităţii anormale a erectorilor pulmonari faţa de mediatorii normali (acetilcolina), sau patologici (histamina);
- hiperexcitabilităţii receptorilor senzitivi.

In acest sens putem spune că unei reacţii specifice antigen-anticorp îi urmează o reacţie nespecifică, ce poate fi determinată indirect prin probe spirografice. Mecanismele ce declanşează fenomenele bronhospastice, manifeste sau latent, pot fi cercetate prin spirografie, cu ajutorul testelor farmacodinamice bronhomotorii.

Probele farmacodinamice la substanţe bronhoconstrictoare (acetilcolină, histamină), ori bronhodilatatoare (în general beta adrenergice) urmăresc să pună în evidenţă la indivizii asimptomatici o eventuală hiperreactivitate a muşchiului bronhic neted, care în anumite condiţii poate provoca obstrucţia căilor aeriene (ca de exemplu în astmul bronşic), ori să releve rolul jucat de spasmul musculaturii bronşice într-un sindrom obstructiv constituit(ca de exemplu în bronhopneumopatia cronică obstructivă).

In afară de aceste substanţe sînt folosiţi şi diverşi alergeni pentru precizarea etiopatogeniei diverselor sindroame bronhospastice.

Efectul bronhomotor este apreciat cel mai frecvent pe baza modificărilor VEMS-ului indusă de substanţa administrată sub forma de aerosoli. Condiţia necesară este ca nebulizatorul să emită particule dispersate cu diametrul de 2,6 microni, care pătrund şi rămîn în conductele aeriene mici.

<u>Testul cu acetilcolină</u>. Administrarea soluţiei de acetilcolină se face cu ajutorul unui aparat de aerosoli care furnizează o,15 ml din soluţia 1 %, în interval de 3o secunde, după care bolnavul este pus să execute din nou VEMS-ul. Obiectivizarea bronhospamului se face prin scăderea VEMS cu peste 2o % faţă de înregistrarea anterioară (VEMS iniţial $<$ 25oo ml) sau cu peste lo % (VEMS iniţial $>$ 25oo ml), răspunsul fiind socotit pozitiv. Imediat se administrează subiectului un bronhodilatator pentru a evita instalarea unui bronhospasm intens, mai ales la bolnavii cu diagnosticul probabil de astm bronşic.

Dacă proba nu este pozitiva, se poate repeta inhalarea de aerosoli însă nu mai mult de 3o secunde.

Testul este util în toate cazurile în care nu există tulburări obstructive manifeste, sau în expertiza capacităţii de muncă.

Nu se indică acest test la bolnavii obstructivi avansaţi,

cu VEMS sub 12oo ml. Se impune supravegherea continuă chiar a subiectului normal în timpul probei pentru a preveni eventuala apariţie a insuficienţei respiratorii.

Testul cu alergeni

Constă din administrarea sub formă de aerosoli a unor alergeni (polen, praf de casă), depistaţi prin reacţii tegumentare. Apariţia unui spasm bronşic obiectivizat prin scăderea VEMS, atestă hipersensibilizarea la acest alergen. Testul este util pentru demonstrarea etiologiei alergice a unui astm, pentru depistarea alergenului sau alergenilor şi urmărirea efectului tratamentului desensibilizant.

Testul cu derivaţi ai adrenalinei

După determinarea VEMS-ului bolnavul va face aerosoli timp de 3 minute cu 2 ml (1,5-2 ml substanţă activă) novodrin sau bronhodilatin. La 15 minute de la terminarea aerosolilor se va repeta VEMS-ul. Dacă acesta creşte cu peste 2o % faţă de VEMS-ul anterior proba este considerată pozitivă.

Acest test se aplică în cazurile în care înainte de probă se găseşte VEMS-ul scăzut sub 12oo ml adică în diagnosticul astmului bronşic, al bronşitei cronice, sau pentru a se aprecia în ce măsură tulburarea obstructivă este sau nu reversibilă. De asemeni are indicaţie majoră în diagnosticul unor componente bronhospastice din unele afecţiuni pulmonare (emfizem etc.). Testul pozitiv indică necesitatea tratamentului bronhodilatator.

Disfuncţiile ventilatorii externe

Modificarea valorilor volumelor pulmonare şi a debitelor maxime, exprimate în procente faţă de valorile teoretice sau în relaţie reciprocă, conturează trei tipuri de disfuncţii ventilatorii externe : obstructivă, restrictivă şi mixtă (fig. 26).

Disfuncţia ventilatorie obstructivă, se caracterizează prin:

- scăderea debitelor maxime: VEMS scăzut sub valorile teoretice, VEMS x 1oo/CV sub 7o %, DRM sub 8o % din valorile teoretice;
- modificarea repartiţiei volumelor pulmonare : creşterea VR, creşterea raportului VR/CPT peste 35 %. CV poate fi normală sau uşor scăzută, dar întotdeauna scade mai puţin decît DRM.

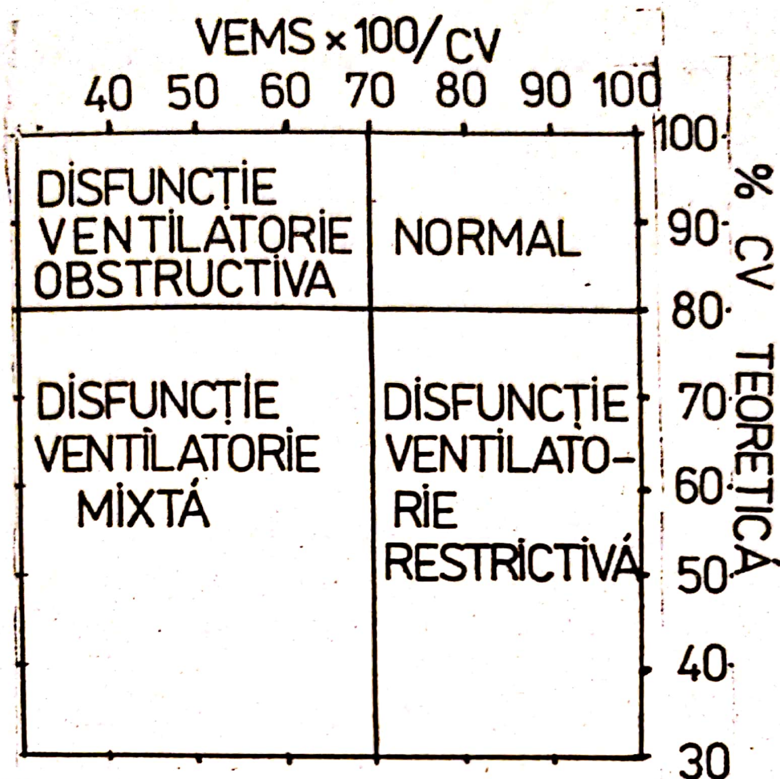


Fig. 26 - Tipuri de disfuncţii ventilatorii externe

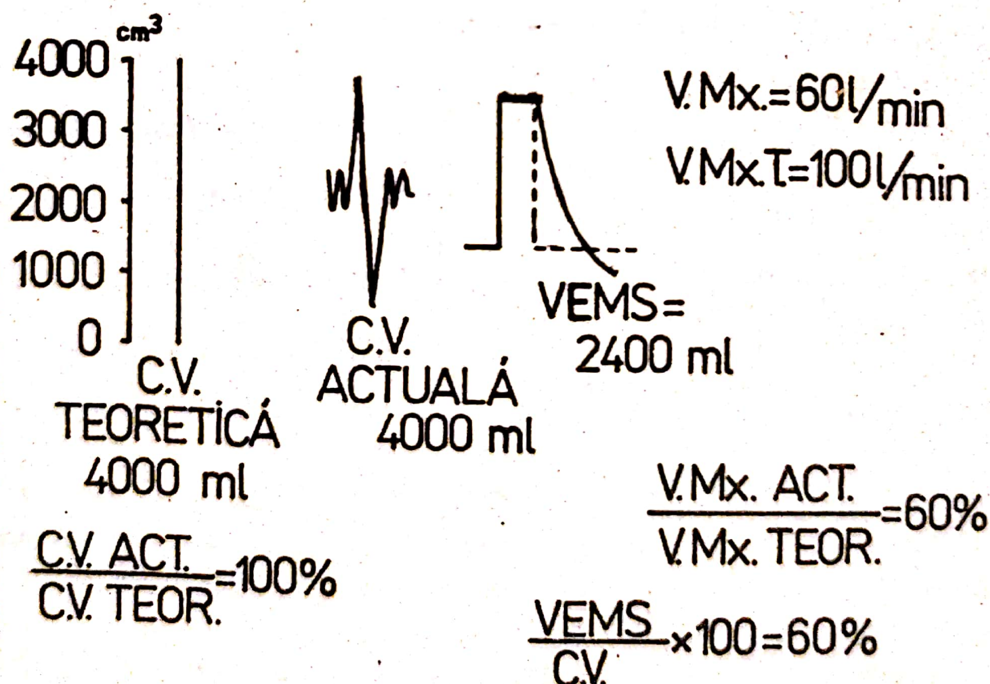


Fig. 27 - Disfuncţie ventilatorie obstructivă bronhospastică

Aspectul spirogramei este modificat prin încetinirea expirației.

In disfuncția obstructivă cu componență funcțională (spasm) VEMS-ul scade după aerosoli cu acetilcolină. Este o tulburare respiratorie greu suportată de bolnav, comparîndu-se cu dispnee de tip expirator.

Disfuncțiile de tip obstructiv survin în afecțiunile pulmonare care evoluează cu obstrucții funcționale(spastice) sau organice ale căilor respiratorii (astm,bronșită cronică, emfizem bronhospastic) (fig. 27).

<u>Disfuncția ventilatorie restrictivă</u> se caracterizează prin:

- scăderea cantitativă a volumelor pulmonare; CV și CPT, scăzute sub 70 % din valorile teoretice; VR poate fi scăzut sau normal;

- conservarea relativă a debitelor maxime: VEMS scade proporțional cu capacitatea vitală,raportul VEMS x 100/CV menținîndu-se normal (peste 70 %);

- DRM scade sub 70 % din valorile teoretice numai la scăderi mari ale CV. Aspectul spirogramei este calitativ normal datorită

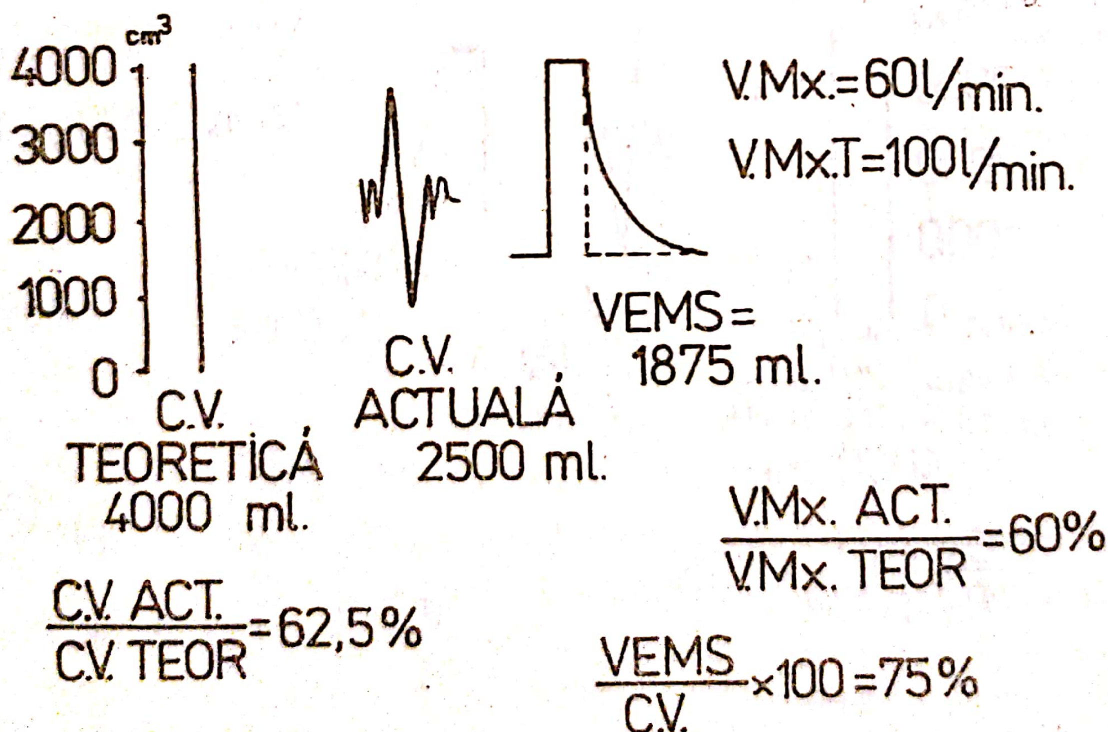


Fig. 28 - Disfuncție ventilatorie restrictivă

raportului normal dintre inspirație și expirație. Disfuncțiile de tip restrictiv se datoresc scoaterii din funcție a unei porțiuni mai mult sau mai puțin întinse de parenchim pulmonar prin procese destructive pulmonare (tuberculoză pulmonară, scleroze și fibroze) după exereze pulmonare, stenoză a unei bronșii principale, compresiuni (pneumotorax, revărsate pleurale etc.) și în afecțiunile toracice (paralizii, cifoscolioze)(fig. 28).

<u>Disfuncția ventilatorie mixtă</u> întrunește caracteristicile ambelor sindroame :

- scăderea volumelor pulmonare (CV, CPT);
- scăderea debitelor (VEMS-ul mai scăzut decît CV, iar raportul VEMS x 100/CV sub 40 %; DRM diminuată sub 30 % din valoarea teoretică). Acest tip de disfuncție apare în acele afecțiuni în care reducerea parenchimului pulmonar funcțional se asociază cu obstrucții ale căilor respiratorii. Tulburarea este greu compensată și se însoțește de obicei de insuficiență respiratorie (hipoxemie).

Disfuncția de tip mixt o întîlnim în emfizem avansat, fibroză pulmonară extinsă, silicoză avansată sau în asocierea bronșitei cronice la o tuberculoză pulmonară.

x

x x

Deși spirografia oferă un aspect fragmentat al funcției ventilatorii, constituie totuși prin simplitate și accesibilitate o metodă valoroasă în explorare de rutină a ventilației pulmonare.

La bolnavii cu disfuncții ventilatorii severe precum și în pregătirile pentru intervenții chirurgicale pe torace, se recurge însă la o serie de explorări complementare ale funcției pulmonare.

Explorările complementare cercetează mecanica ventilației, ventilația alveolară, constantele sîngelui arterial și presiunea sanguină în mica circulație. Deosebit de utilă pentru o bună apreciere a funcției respective este proba de efort ergometric - ergospirometria.

Mecanica ventilației

Studiul mecanicei ventilației se face prin măsurarea complianței pulmonare, a rezistenței dinamice și a travaliului ventilator.

In timpul inspirației, acțiunea musculară mărește diametrele cutiei toracice, producînd expansiunea conținutului gazos alveolar. Forței mușchilor respiratori i se opun numeroase forțe de rezistență : rezistența țesuturilor elastice a plămînilor și toracelui și rezistenței opusă de căile traheo-bronșice curentului gazos ventilator.

Rezultanta forțelor antagoniste ale distensiei toracice și ale elasticității pulmonare se numește complianță. Determinarea complianței se face prin măsurarea presiunii intrapulmonare în timpul inspirației maxime și raportarea la variația de volum a toracelui.

Complianța reprezintă variația volumului pulmonar pentru o modificare a presiunii pleurale egală cu unitatea. Ea ne informează asupra rezistenței țesuturilor pulmonare la expansiune.

Presiunea intrapulmonară este egală cu cea esofagiană și se măsoară cu ajutorul unei sonde cu balon, introduse intraesofagian, în două stări diferite de distensie pulmonară.

Unii autori preferă măsurarea raportului invers, care exprimă variațiile de presiune necesare producerii variației de volum de o unitate (1 litru). Acest raport definit elastanța pulmonară, evocă mai direct decît complianța rezistențele elastice ale țesutului pulmonar.

Pentru determinarea complianței și elastanței se utilizează aparatul denumit "Compliance test".

Complianța scade în edemul pulmonar, bolile pulmonare restrictive, deformații toracice, scăderea ei, traducînd o creștere a rezistenței elastice a plămînului.

Creșterea complianței apare în emfizemul pulmonar.

Travaliul ventilator, lucru mecanic ,L, este cantitatea de muncă efectuată de mușchii respiratori în cursul actului respirator. Valorile normale de repaus sînt de o,5 kgm/minut, mărindu-se odată cu ventilația. In cursul unor rezistențe respiratorii crescute,

travaliul ventilator crește, dar randamentul respirator suferă, deoarece o mare parte a oxigenului este consumată de musculatura respiratorie.

Prin aceste determinări se aduc precizări importante asupra calităților structurale ale aparatului toracopulmonar și se pot elucida unele manifestări de ordin fiziopatologic (boala micilor căi aeriene).

Ventilația alveolară

La nivelul alveolelor se petrec schimburile de gaze între aer și sîngele venos al capilarelor pulmonare.

Ventilația alveolară este diferența dintre ventilația globală și ventilația spațiului mort fiziologic; reprezintă de fapt cantitatea de aer alveolar care asigură schimburile cu sîngele capilar venos. Valoarea normală a ventilației alveolare este de 7o-75 % din ventilația globală.

Determinarea se face după metoda clearancelui alveolar, după care ventilația alveolară este cantitatea de gaz care epurează într-un minut în zona de schimb aer/sînge CO_2-ul alveolar. Normal valorile sînt de 2,5 ± o,5 l/min./mp suprafață corporală.

Scăderea ventilației alveolare se poate produce fie în urma reducerii debitului ventilator pe minut (prin reducerea frecvenței mișcărilor resporatorii sau a volumului curent), fie prin creșterea spațiului mort.

Difuziunea alveolo-capilară

Testul de difuziune a O_2 și CO_2 permite aprecierea capacității de difuziune a gazelor prin membrana alveolo-capilară. Testul de difuziune a O_2 studiază cantitatea de O_2 care difuzează într-un minut prin membrana alveolo-capilară. Normal este de 15-2o cc O_2/minut.

Capacitatea de difuziune se reduce în scleroze pulmonare (silicoze, sarcoidoze), emfizem pulmonar sau în leziuni vasculare. In cazul îngroșării membranei alveolo-capilare suferă în primul rînd difuziunea O_2. Retenția consecutivă de CO_2 se observă practic foarte rar, CO_2 fiind mult mai difuzibil ca O_2.

Determinarea difuziunii gazelor prezintă interes în afecțiunile însoțite de bloc alveolo-capilar, în afecțiunile care re-

duc patul vascular, reducînd timpul de contact sau suprafaţa de hematoză, în cele care modifică volumul sanguin sau conţinutul de hemoglobină.

Circulaţia pulmonară

Explorarea circulaţiei pulmonare se efectuează prin cateterismul cordului drept şi al vaselor pulmonare. Cateterismul oferă multiple posibilităţi de informare funcţională, prin determinarea presiunilor din cavităţi şi vase, a compoziţiei gazelor, a rezistenţelor vasculare pulmonare şi a travaliului ventilator.

Unul din factorii principali care influenţează tonusul vaselor pulmonare este presiunea gazelor alveolare. Hipoventilaţia cu scăderea presiunii parţiale a O_2 în aerul alveolar şi creşterea presiunii parţiale a CO_2 este însoţită de o constricţie reflexă a vaselor mici pulmonare, cu creşterea presiunii în mica circulaţie.

Acest tip de hipertonie poate să apară în emfizem, astm, bronşită spastică, bronşiectazii, deformări toracice mari şi cedează dacă bolnavul respiră oxigen.

Al doilea tip de hipertensiune pulmonară este hipertensiunea fixă, datorită reducerii patului capilar şi creşterii consecutive a vitezei de circulaţie. Această hipertensiune nu cedează dacă se respiră oxigen.

Măsurarea presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2 din sîngele arterial constituie un test important de apreciere a randamentului final şi a eficienţei funcţiei pulmonare.

Pentru analiza oxigenului se utilizează metoda fizică bazată pe principiul variaţiilor de culoare a sîngelui examinat în lumina roşie şi infraroşii.

Metoda folosită este oximetria care, se bazează pe proprietatea hemoglobinei de a absorbi lumina din sectorul roşu al spectrului, de cîteva ori mai mult decît oxihemoglobina. Determinarea se poate face direct folosind cuve speciale în care se introduce sîngele recoltat dintr-o arteră periferică, sau indirect prin transluminarea pavilionului urechii.

Pentru metoda indirectă la oximetru, se foloseşte o piesă auriculară care se fixează în partea superioară a pavilionului

urechii, în aşa fel încît, sursa de lumină să vină în contact cu faţa internă a pavilionului. In prealabil pentru ca în capilarele pavilionului să fie sînge arterializat, se realizează o hiperemie a pavilionului, cu ajutorul unui vazodilatator puternic şi cu efect rapid. Se deschide aparatul şi se aşteaptă 15 minute pînă se egalează temperatura piesei auriculare şi a urechii.

Razele de lumină de pe piesa auriculară trec prin pavilionul urechii, apoi sînt recepţionate de către celulele fotoelectrice care transmit la galvanometru variaţiile de curent produse, iar acul indicator ce se mişcă în faţa unui ecran, va arăta în procente gradul de saturaţie în oxigen a hemoglobinei. Valoarea normală a saturaţiei oxihemoglobinei este de peste 95 %.

Pentru CO_2 se determină presiunea parţială a acestui gaz în sîngele arterial, după metoda indirectă, care utilizează conţinutul global de bioxid de carbon (metoda V a n S l y k e), şi pH-ul după formula H e n d e r s o n-H a s s e l b a c h. Presiunea parţială a CO_2 este 40-44 mm Hg.

Presiunile parţiale ale O_2 şi CO_2 din sîngele arterial depind de buna desfăşurare a respiraţiei pulmonare. In fazele de debut, tulburările de ventilaţie, distribuţie, difuziune etc. pot fi compensate, neavînd repercusiuni asupra presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2 din sîngele arterial.

In condiţii patologice putem întîlni hipoxemie cu normocapnie (insuficienţa parţială) sau hipoxemia asociată cu hipercapnie (insuficienţa globală). Modificările pot să apară numai în efort dar pot să fie evidenţiate şi în condiţii de repaus.

In practică, analiza gazelor din sîngele arterial obiectivează insuficienţa pulmonară cît şi gradul insuficienţei. Cauzele care pot determina tulburarea concentraţiei O_2 şi CO_2 arterial sînt : hipoventilaţia alveolară, tulburarea distribuţiei, a difuziunii sau prin scurt circuit vascular, contaminare venoasă, aşa cum se întîmplă în toate situaţiile cînd există zone perfuzate dar neventilate (atelectazii), sau şunt dreapta stînga.

Ergospirometria. Analizează modificările funcţionale respiratorii şi circulatorii în timpul efortului muscular. Totodată permite decelarea tulburărilor în faza iniţială, prin punerea în joc a rezervelor adaptative. In acest scop subiectul este solicitat

să efectueze un exercițiu muscular cu ajutorul unui ergometru (bicicletă, covor rulant etc.). Intensitatea efortului se dozează, putîndu-se administra următoarele valori :

- efort ușor = 2o - 4o W
- efort mijlociu = 4o - 1oo W
- efort intens =1oo - 14o W
- efort maximal = peste 14o W

In timpul efortului cît și în perioada de revenire se determină : debitul ventilator, consumul de O_2 și eliminarea de CO_2. Se pot face în paralel determinări cardio-circulatorii și sanguine (tensiune arterială, puls, ECG, lactacidemia, pH-ul sanguin, concentrația oxihemoglobinei etc.).

In condiții normale, cînd efortul este bine suportat de organism, se produce o modificare în trei etape a ventilației pulmonare: - perioada de adaptare, se caracterizează printr-o creștere progresivă a ventilației și a consumului de O_2. Durata acestei perioade depinde de caracteristicile exercițiului (durată, gradul efortului) și de factori individuali (vîrstă, antrenament, condiții patologice etc.).

- Perioada de echilibru (Steady State) corespunde fazei aerobiotice a contracției musculare și se caracterizează printr-un consum constant de O_2.

- Perioada de recuperare, începe după întreruperea exercițiului. Debitul ventilator diminuă la început rapid, apoi lent, pînă atinge valorile de repaus. In această perioadă "se plătește datoria de O_2".

In cazul în care organismul nu se poate adapta la efort (afecțiuni cardio-circulatorii, pulmonare, efort supradozat etc.), nu putem distinge cele 3 etape, ci o singură fază de "inadaptare", în care minut volumul ventilator și consumul de O_2 cresc continuu. Faza de revenire după întreruperea exercițiului, va avea de asemeni o durată mai lungă.

x

x x

Bronhospirografia:

Această metodă, poate să aprecieze în mod separat şi direct funcţia fiecărui plămîn. Practic metoda se execută cu ajutorul unei sonde cu lumen dublu (C A R L E U S), ataşată la un spirograf cu 2 circuite separate, ce explorează astfel simultan, dar separat cei doi plămîni.

Fiziologic există o asimetrie funcţională între cei doi plămîni. In condiţii patologice : simfizele pleurale, cavernele tbc. mari, modifică mult funcţia plămînului lezat. De asemeni pneumotoraxul terapeutic sau paralizia de nerv frenic, accentuiază diferenţele funcţionale dintre cei doi plămîni.

Acest test se aplică în special la bolnavii care sînt propuşi pentru intervenţii chirurgicale pe torace, în scopul aprecierii gradului de alterare şi rezervele funcţionale ale fiecărui plămîn în parte.

Tehnica de lucru cu aparatul "Eutest" de tip "uscat"

După legarea la priză şi introducerea unei cartele de hîrtie se fixează piesa bucală şi se indică subiectului să inspire profund, apoi să introducă în gură piesa bucală (nasul poate fi pensat sau liber) şi să expire forţat rapid şi complet. Operatorul trebuie să explice clar (eventual să mimeze) testul. Stingerea unui bec de control la începutul expirului indică cuplarea motorului; cartela de hîrtie împinsă de tamburi apare în exteriorul aparatului (reţinută de un cadru metalic). Pe cartelă un vîrf inscriptor solidar cu pistonul trasează curba expirogramei forţate (relaţia volum expirat/timp), pe care se pot citi volumele expirate în unităţi de timp ($VEM_{0,75}$, VEMS) şi capacitatea vitală forţată (CV_f); volumele sînt automat corectate la condiţiile standard BTPS. După 1-2 încercări preliminare se înscriu 3-4 expirograme forţate, pînă la obţinerea unor trasee foarte apropiate; numele bolnavului, vîrsta etc. se înscriu direct pe cartelă. La sfîrşitul testului, operatorul aduce pistonul în poziţia iniţială împingînd încet tija pistonului înapoi; aprinderea becului de control indică "gata de lucru".

Se interzice deplasarea brutală a pistonului spre stînga prin tragerea tijei.

In concluzie, aportul practic al explorării funcționale pulmonare constă în :

- stabilirea diagnosticului corect al unor boli pulmonare (astm, emfizem, tulburări de membrană etc.) ;
- alegerea conduitei terapeutice a unor afecțiuni pulmonare, care trebuie uneori adaptată în funcție de constatările fiziopatologice;
- chirurgia de colaps și mai ales de exereză, a cărei limite de aplicare s-au lărgit prin cunoașterea mai precisă a gradului tulburării și a rezervelor de compensare ;
- expertiza capacității de muncă, în aprecierea stărilor de invaliditate și orientarea profesională a foștilor bolnavi, problemă frecvent întîlnită în medicina socială.

Din multiplele probe ventilatorii existente, nu se aplică toate în mod curent în clinică.

Metodele de rutină sînt suficiente dacă redau : Vc,CV, DV/min., VEMS-ul, consumul de O_2/min. și la nevoie DRM, pe baza acestora se poate aprecia starea funcțională a aparatului respirator în diverse afecțiuni.

Precizări asupra eficienței funcției respiratorii sînt aduse prin metode specializate, în laboratoare bine dotate, dar nu sînt întotdeauna absolut necesare practic. Capacitatea funcțională respiratorie poate fi corect evaluată prin combinarea examenului clinic, corect, cu datele furnizate de explorarea respiratorie de rutină.

Pulmonul pe lîngă asigurarea schimburilor gazoase are și o importantă activitate metabolică intervenind în numeroase procese vitale. Explorarea acestor funcții nu este deocamdată precizată. Sînt menționate următoarele funcții:

1. Pulmonul este considerat un filtru anatomic deoarece oprește orice particulă cu diametru superior celor mai mici elemente figurate sanguine. Astfel numeroase embolii din sistemul venos, sînt reținute în pulmon.

2. Pulmonul are un rol important în menținerea unei leucocitemii normale și stabile ("leucostat").

3. Pulmonul intervine în eliminarea substanțelor volatile,

funcţie dependentă de legile fizice ale difuziunii.

4. Coagularea şi pulmonul. Pulmonul alături de ţesutul cerebral este una din sursele cele mai bogate în tromboplastină. Prin heparina sintetizată de mastocitele pulmonare are rol antitrombinic. De asemeni s-a evidenţiat şi un activator care transformă plasminogenul circulant în plasmină. Echilbrul între aceste efecte, întreţine fluiditatea sanguină.

5. Substanţe biologic active şi pulmonul. La om pulmonul este bogat în histamină şi SRS ("slow reactive substance"). Experimental s-a demonstrat prezenţa serotoninei şi rolul pulmonului în inactivarea bradikininei precum şi în transformarea angiotensinei I în angiotensină II.

Pulmonul poate sintetiza catecolamine şi intervine în inactivarea prostaglandinelor.

6. Metabolismul lipidic şi pulmonul. Pulmonul participă activ la sinteza de fosfolipide, iar prin lipoprotein-lipaza de pe endoteliul capilarelor are o mare putere hidrolitică a trigliceridelor.

7. Structuri şi celule specifice ale pulmonului. Parenchimul pulmonar este bogat în celule alveolare (pneumocite alveolare) cu rol în sinteza surfactantului şi posedă o concentraţie foarte mare de celule specializate : macrofage alveolare, mastocite şi celule endoteliale.

-ooOoo-

Capitolul VII

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Lucrarea urmărește a prezenta unele modele experimentale precum și cîteva din metodele de investigare a tulburărilor activității aparatului cardio-vascular.

A. Modele experimentale

1. Miocardita experimentală

Experimental, miocardita poate fi realizată: prin injectare de culturi microbiene, prin autoagresiune și medicamentos.

Miocardita microbiană se obține prin injectarea unei culturi vii sau moarte de streptococi, direct în miocardul iepurilor. Dacă se injectează în prealabil cortizon, miocardita nu se mai produce. Se urmărește traseul electrocardiogramei înainte și după injectarea culturii de streptococ.

Miocardita prin autoagresiune se poate efectua la șobolani, cu ser heterolog anticorp de șobolan, produs la iepure. După 7 zile de la administrarea serului, se constată pe traseul electrocardiografic modificări asemănătoare celor din miocardită.

Anatomopatologic, modificările miocardice se observă dacă animalele sînt sacrificate după 7 zile sau cel mai bine după 28 zile.

Miocardita medicamentoasă. La un iepure la care în prealabil i s-a făcut electrocardiogramă, i se injectează în vena marginală a urechii 2o mg teofilină sol.1-2 %, sau 5o mg benzoat de cofeină și după 2-3 minute se administrează încet o,2 ml adrenalină sol. 1‰. După 15 zile, se înregistrează electrocardiografic modificările ce au survenit . Examenul anatomopatologic macro și microscopic se face după 3o-4o zile cînd animalele se sacrifică prin decapitare.

Rezultate și interpretări. Examenul anatomopatologic efectuat după 25-4o zile la iepuri, arată din punct de vedere macroscopic o inimă hipertrofiată și dilatată, mușchiul cardiac palid, iar uneori apar fenomene de pericardită. Microscopic se observă îngroșarea pereților vasculari datorită proliferării ele-

mentelor celulare. Uneori apar şi procese de scleroză vasculară care pot da obliterări vasculare. In miocard, se constată infiltrate limfoide difuze sau în focar şi, uneori aspect de cardioscleroză.

Pe traseul electrocardiografic se observă în primele zile de la injectare, ritm accelerat, tahicardie, scăderea amplitudinei undei P, mărirea amplitudinei undei T sau un T negativ. După 2o de zile, electrocardiograma prezintă microvoltaj la nivelul tuturor deflexiunilor. In stările anafilactice, însoţite sau nu de şoc,apar modificări electrocardiografice care sînt în raport cu intensitatea fenomenelor anafilactice. Astfel pe traseul electrocardiografic pot să apară:

- ritm ventricular, adesea anarhic cu numeroase focare de excitaţie ;
- semne de ischemie care pot merge uneori pînă la infarct;
- tulburări de conducere în sensul unei disociaţii atrio-ventriculare, bloc de ramură, sau sindrom WPW.

Microscopic se constată la aceste animale, leziuni de miocard şi coronariene, de tip degenerativ şi necrotic, sau infiltraţii interstiţiale cu predominenţa limfoplasmohistiocitelor şi a eozinofilelor.

Interpretare. Diversele substanţe utilizate, determină modificări vasculare, însoţite de hipoxie miocardică responsabilă de tulburările metabolice şi anatomopatologice de la nivelul fibrei miocardice.

In fenomenele alergice, modificările miocardice pot apare secundar în urma tulburărilor circulatorii, sau primar , fie prin unirea antigenului cu anticorpul pe fibra miocardică, fie prin anticorpi antimiocardici.

2. Fibrilaţia experimentală

Experimental se poate realiza fibrilaţia atrială şi ventriculară.

Fibrilaţia auriculară se caracterizează prin impulsuri atriale frecvente şi neregulate, care se transmit în parte la ventricol, din care cauză ventricolul răspunde printr-un ritm rapid şi neregulat.

Metodă de lucru. Cîinele este fixat pe masa de operaţie, se anesteziază cu cloraloză, 1 % se face o incizie mediană în regiunea gîtului, se descoperă traheea care se pune în legătură cu aparatul de respiraţie artificială. Se deschide apoi toracele printr-o incizie pe linia mediană, se descoperă cordul şi se pune în legătură cu instalaţia pentru înregistrarea simultană a contracţiilor atriilor şi ventricolelor.

Se descoperă artera carotidă primitivă şi se instalează aparatura necesară înregistrării tensiunii arteriale. Pentru înscrierea electrocardiogramei se montează electrozi la membrele anterioare şi posterioare, după ce a fost depilat locul corespunzător.

Se înregistrează un grafic de fond al tensiunii arteriale, atriogramei, ventriculogramei şi electrocardiogramei. Se aplică apoi pe urechiuşa dreaptă un curent faradic de 1,2 volţi timp de 1-2", pentru producerea fibrilaţiei auriculare. Se înregistrează din nou atriograma, ventriculograma şi electrocardiograma.

Rezultate şi interpretare. In urma excitaţiei electrice, se produce o activitate neregulată şi necoordonată a musculaturii atriale şi astfel apar contracţii ineficiente a atriilor. Undele P sînt înlocuite cu ondulaţii mici foarte frecvente, care au fost denumite fibrilaţii. Complexele ventriculare sînt normale ca formă, amplitudinea este modificată, iar succesiunea lor este la distanţă inegală, ceea ce dovedeşte că impulsurile se transmit de la atriu la ventricol. Această neregularitate este datorită atît numărului mare de impulsuri atriale care solicită trecerea, cît şi intensităţii reduse a unora dintre ele ceea ce face să se afle sub limita conductibilităţii. Cînd ritmul ventricular este mărit, cantitatea de sînge expulzată de ventricol este mică şi nu e suficientă pentru a produce pulsaţiile periferice în acelaşi ritm cu contracţiile ventricolului. Astfel apare "pulsul deficitar", adică neconcordant cu contracţiile ventriculare, tensiunea arterială este scăzută, iar presiunea venoasă creşte. Irigaţia coronariană este deficitară datorită scăderii tensiunii arteriale şi astfel apare dilataţia ventriculară, care împreună cu dilataţia auriculară, duce la insuficienţă cardiacă.

Fibrilaţia ventriculară. Se realizează aplicarea unui curent faradic de 1-2 volţi la baza ventriculelor timp de 1-2". In

afară de curentul faradic mai pot fi folosiţi ca excitanţi clorura de calciu sau clorura de bariu 1 %, clorura de magneziu, cloroformul, ligatura coronarelor.

Rezultate şi interpretare pe kimdgraf se observă apariţia de contracţii ventriculare dezordonate, iar tensiunea arterială coboară. Pe electrocardiogramă se constată complexe ventriculare ample, deformate, cu o frecvenţă între 160-300/minut. După scurt timp apar ondulaţii anarhice şi cu amplitudine din ce în ce mai mică.

Apariţia contracţiilor anarhice, superficiale reduce efectele hemodinamice normale şi în scurt timp survine moartea.

Apariţia fibrilaţiei ventriculare este datorită unui dezechilibru metabolic brutal între diferitele teritorii miocardice, determinate de aplicarea stimulului electric la sfîrşitul perioadei refractare relative. Cînd toate elementele cordului sînt egal supuse dezechilibrului metabolic nu apare fibrilaţie ventriculară.

3. Blocul focal experimental

Prin bloc se înţelege o întîrziere sau o oprire în conducerea stimulului.

Metodă de lucru: cîinele fixat pe masa de operaţie, este anesteziat. Se descoperă traheea care este pusă în legătură cu pompa de respiraţie artificială; se deschide toracele pe linia mediană, se descoperă cordul şi se fixează electrozii de la electrocardiograf pe suprafaţa epicardică şi la nivelul membrelor. Se înscrie electrocardiograma în derivaţiile standard, precordiale, apoi se injectează în peretele ventricular 0,5-1 ml chinină sulfurică sol. 1 %, după ce a fost amestecată cu tuş de China. La 5, 10 şi 15 minute se fac înscrieri electrocardiografice în derivaţiile standard şi precordiale.

Rezultate şi interpretare. In regiunea în care s-a injectat soluţia de chinină, apare lărgirea şi croşetarea complexului QRS. La examenul anatomopatologic se observă modificări la nivelul ţesutului specific subendocardic.

Modificarea complexului QRS în zona unde s-a injectat substanţa se datoreşte blocării undei de excitaţie în miocardul ventricular corespunzător. Această blocare poate fi datorită unei

afecţiuni organice (necroză, scleroză) sau unui mecanism funcţional (blocarea simpaticului).

4. Infarctul miocardic experimental

Nevoile nutritive ale cordului sînt legate de aportul de sînge al arterelor coronare care este dependent de :

1.- presiunea intraaortică la nivelul desprinderii coronarelor;

2.- starea funcţională a arterelor coronare;

3.- proprietatea fiziocchimică a sîngelui: conţinut în oxigen, bioxid de carbon, acid lactic, vîscozitate.

Diferitele modificări ce survin la unul sau mai mulţi din aceşti factori duc la tulburări în irigarea miocardului datorite unei cantităţi insuficiente sau unei calităţi necorespunzătoare a sîngelui. Cînd irigarea coronariană devine aproape total insuficientă se ajunge la necroză miocardică, la infarct.

Experimental acest lucru a fost realizat pe cîine prin ligatura coronarei drepte sau stîngi sau a ramurilor ei principale. (La cîine sînt două artere coronare, din care una dreaptă şi subţire şi una stîngă voluminoasă care irigă tot cordul).

Metodă de lucru: animalul fixat pe masa de operaţie, este anesteziat . Se descoperă traheea şi una din arterele carotide. Se face legătura dintre artera carotidă şi aparatul pentru înregistrarea tensiunii arteriale şi legătura dintre trahee şi pompa de respiraţie artificială.

Se deschide toracele pe linia mediană, se descoperă cordul, se secţionează pericardul şi se crează un hamac pericardic. Se pune în evidenţă artera coronară stîngă, iar cu un ac curb se trece un fir cît mai aproape de originea coronarei şi se face un nod de aşteptare. Pentru a nu leza atriul stîng urechiuşa este împinsă în sus; se aplică electrozii electrocardiografului pe cele patru membre. Se înscrie un grafic de fond pe kimograf şi pe electrocardiograf, apoi se ligaturează vasul şi se observă modificările ce apar pe kimograf şi pe electrocardiogramă începînd de la 1 minut - 9o minute (din lo în lo minute), după ligaturare.

Rezultate şi interpretare. Regiunea miocardică corespunzătoare arterei coronare ligaturate, după 3o secunde devine ciano-

tică, iar după lo minute cianoza se intensifică fiind mai intensă în apropiere de arteră, de unde se extinde spre periferie. Mușchiul ischemiat își pierde forța de contracție, tensiunea arterială scade după cum se observă pe kimograf. Electrocardiografic apar modificări de repolarizare și tulburări de ritm (extrasistole și tahicardie ventriculară, urmate de fibrilație ventriculară și moarte).

Modificările caracteristice de infarct se evidențiază electrocardiografic în mai multe etape: imediat după ligaturarea arterei coronare apar unde T înalte și ascuțite; dacă ligatura persistă apare denivelare de ST, iar după 2o' apar semne de necroză traduse prin prezența undei Q largă și profundă.

Ligaturarea arterei coronare sau a unor ramuri mai mici a dus la apariția necrozei miocardice. Dacă obstruarea arterei coronare se face lent, infarctul se instalează mai greu deoarece apare circulația colaterală. Localizarea și întinderea infarctului este în strînsă legătură cu starea funcțională a arterelor rețelei coronare, precum și cu o circulație anastomotică intercoronariană. Hipotonia care survine în urma obstrucției influențează procesele electrice ale miocardului. Cea mai mare sensibilitate o au straturile subendocardice din ventriculul stîng. Necroza peretelui ventricular se traduce electrocardiografic prin unda Q patologică și scăderea voltajului QRS.

Leziunea duce la denivelarea lui ST, datorită faptului că fibrele lezate se consideră a fi continuu în activitate, adică depolarizate în permanență, deci electronegative; apare astfel un curent de leziune continuă care se manifestă evident numai în diastolă și deplasează linia izoelectrică.

Ischemia afectează repolarizarea, unda T devine ascuțită, negativă și amplă, fiind astfel de sens invers față de ST.

5. <u>Hipertensiunea arterială experimentală</u>

Multiple cercetări experimentale au arătat că hipertensiunea arterială poate fi produsă prin diferite metode, unele interesînd aparatul renal, altele interesînd alte sisteme și aparate.

Printre modelele experimentale renale amintim obstrucția unui ureter cu extirparea rinichiului opus, ocluzia vaselor renale cu benzi de aluminiu, constricția uneia sau ambelor artere renale

(G o l d b l a t t), înfășurarea rinichilor în celofan sau mătase (imaginată de P a g e) etc.

Hipertensiunea experimentală extrarenală a fost efectuată prin diferite intervenții asupra sistemului nervos, prin tulburarea activității reflex-condiționate (la maimuță), prin stimuli senzoriali puternici (șobolani supuși la zgomote puternice fac hipertensiune arterială care durează cîteva luni), prin administrarea la șobolani de soluție de ClNa 2,5 % sau de DOCA.

Hipertensiune arterială prin defrenare. Se fixează un iepure pe masa de operație, se anesteziază cu eter (sau se face o anestezie locală cu novocaină în regiunea cervicală anterioară), se descoperă ambele carotide din care una servește pentru înscrierea tensiunii arteriale. Se face înscrierea de fond. Apoi se descoperă nervul lui Hering de partea carotidei necanulate și nervii lui Cyon care se află la iepure între pneumogastric situat în teaca carotidei și simpatic posterolateral. Se comprimă pentru scurt timp carotida liberă. După decomprimare, se secționează nervii lui Cyon. Se comprimă apoi carotida liberă sau se secționează nervul lui Hering. După fiecare intervenție se urmăresc modificările produse.

Rezultate și interpretare. Comprimarea carotidei libere este urmată de o hipertensiune și o tahicardie redusă și tranzitorie. Remarcăm, că nervul lui Hering de partea carotidei canulate nu mai este excitat de undele sanguine. Incetarea comprimării readuce tensiunea arterială și frecvența cardiacă la normal. Secțiunea celor doi nervi ai lui Cyon este de asemeni urmată de o hipertensiune și tahicardie discretă și tranzitorie. In aceste condiții comprimarea arterei carotide interne libere provoacă o hipertensiune arterială și o tahicardie marcată care încetează însă după decomprimare. Modificări durabile se obțin în cazul secționării nervului Hering.

Nervii frenatori sînt stimulați de creșterile presiunii la nivelul zonelor barosensibile (sinusurile carotidiene - nervii lui Hering; crosa aortei - nervii depresori ai lui Ludwig Cyon). Ei modelează astfel pe calea reflexă ritmul cardiac și nivelul presiunii arteriale. Acțiunea reflexă a acestor nervi, se exercită prin intermediul centrilor bulbari care inhibă secreția de cate-

colamine, realizează stimularea centrifugă a pneumogastricului şi provoacă fenomene de vasodilatație periferică prin intermediul nervilor vasomotori.

Dealtfel excitația capătului central al unuia din cei doi nervi Cyon secționați, provoacă hipotensiune şi bradicardie.

Hipertensiunea arterială prin DOCA şi regim hipersalin. Se injectează subcutan la şobolani timp de 4-6 săptămîni zilnic 1-2,5 mg DOCA. In tot acest timp animalele primesc ad libitum o soluție cloruro-sodică 1 %.

Rezultate şi interpretare. După primele 10 zile de tratament tensiunea arterială creşte progresiv. După 4-6 săptămîni se instalează un tablou complet al maladiei hipertensive; tensiunea arterială crescută rămîne ridicată chiar după oprirea tratamentului cu DOCA. Se constată de asemeni o dilatație cardiacă cu hipertrofia fibrelor miocardice, mărirea de volum a rinichilor cu arterioscleroză glomerulară, o astenie musculară, absența edemelor.

DOCA provoacă o creştere a reabsorbției tubulare de sodiu, de unde mărirea volumului extracelular şi prin urmare a masei sanguine. Arterioscleroza glomerulară explică în parte persistența hipertensiunii. Retenția tisulară de natriu şi fuga potasiului, deci creşterea raportului sodiu/potasiu a pereților arteriali duce la o mărire a reactivității acestora față de stimulii vasoconstrictori.

Faptul că simpla administrare de DOCA nu poate determina creşterea tensiunii arteriale subliniază rolul important al clorurei de sodiu.

B. Metode de explorare funcțională cardio-vasculară

Pentru aprecierea capacității funcționale a inimii se folosesc metode foarte variate. Cea mai mare parte din aceste metode se practică atît în repaus cît şi în efort. Pentru a căpăta o valoare informativă mai mare, testele funcționale trebuiesc executate în complex şi dinamic.

Metodele de explorare funcțională cardiacă se poate efectua prin:

I. Metode grafice

1. Electrocardiografia

2. Fonocardiograma
3. Pulsul arterial(sfigmograma carotidiană sau femurală)
4. Puls venos (jugulograma).

I. METODE GRAFICE

1. ELECTROCARDIOGRAFIA ECG

ECG studiază fenomenele electrice (diferenţele de potenţial electric) ale miocardului din cursul revoluţiei cardiace, înregistrate cu ajutorul electrocardiografului.

Fiind o metodă simplă şi eficientă, a intrat de mult timp în rîndul examenelor de rutină atît ale cardiacului cît şi ale bolnavului în general. Uneori disfuncţia cardiacă nu poate fi diagnosticată decît prin ECG (aritmii, tulburări de conducere etc.); alteori, examenul electric completează sau certifică supoziţia clinică (hipertrofii, tulburări metabolice etc.) şi este extrem de valoros în infarctul de miocard şi tulburările de conducere intraventriculare.

ECG este deseori utilizată ca traseu de referinţă în examinarea mecanicii cardio-vasculare prin diferite alte metode: fonocardiogramă, sfigmogramă carotidiană, balistocardiograma.

Principiu: în repaus membrana fibrei miocardice şi în general a oricărei celule vii este polarizată (echilibrul electric datorat prezenţei ionilor electropozitivi-Na predominent - la suprafaţa membranei şi celor negativi - K predominent pe faţa internă. In momentul excitării cînd celula intră în activitate acest echilibru se tulbură, electronegativitatea apare la exterior şi membrana se depolarizează datorită trecerii ionilor în ambele sensuri prin creşterea permeabilităţii membranei.

Aceste modificări bruşte care se produc în toată masa miocardului, preced şi comandă fenomenul mecanic, determinînd variaţii de curent electric care se transmit în tot corpul, formînd aşa zisul cîmp electric al inimii.

Electrocardiograful înregistrează variaţiile bruşte ale cîmpului electric, respectiv fenomenul electric care însoţeşte intrarea sau ieşirea din activitate a miocardului. Cît timp totalitatea fibrelor miocardice sînt în acelaşi stadiu funcţional (de repaus sau

de contracţie), nu se înscrie nici o undă. Intrarea în activitate a diferitelor regiuni nu se efectuează simultan, ci după o succesiune determinată de sistemul de comandă (nodul Keith şi Flack) şi de sistemul de conducere al inimii (ţesut hisian, reţea Purkinje).

Viteza de transmisie, sensul de deplasare în spaţiu şi amplitudinea acestor procese de depolarizare şi repolarizare determină modificări echivalente ale cîmpului electric ce sînt schematizate în electrofiziologie printr-o săgeată, v e c t o r u l e l e c t r i c. Proiecţia acestor vectori pe derivaţiile electrocardiografice este recepţionată şi tradusă de aparat prin deflexiuni grafice - undele electrocardiogramei.

Inima este un organ sferic plasat oarecum în centrul corpului. Pentru a avea o imagine cît mai completă asupra cordului, trebuie să fie examinat pe toate feţele. Aceasta se poate realiza cu ajutorul electrozilor şi derivaţiilor ECG (poziţia în care sînt fixaţi doi electrozi faţă de inimă). Traducerea fenomenului electric depinde de sensul de deplasare a vectorului cardiac faţă de electrozi, pe baza fenomenului de proiecţie.

Derivaţiile ECG se împart, după poziţia faţă de cord în : derivaţii ce explorează cordul în plan frontal (bipolare ale membrelor sau unipolare periferice) şi derivaţii ce îl explorează în plan orizontal (unipolare precordiale).

Examinarea derivaţiilor bipolare ale membrelor (fig. 29),

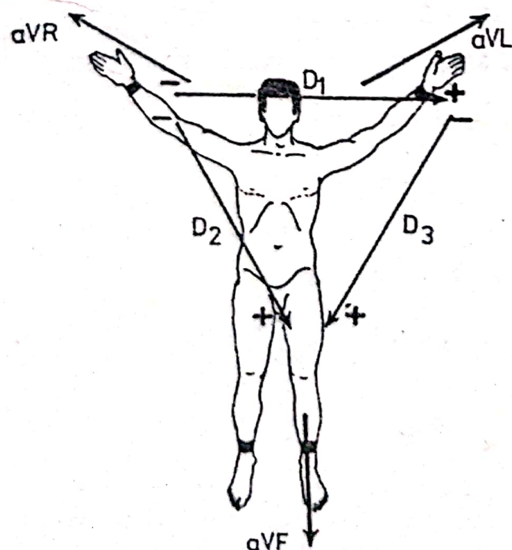


Fig. 29

Schema derivaţiilor frontale

la care culegerea se face prin intermediul a doi electrozi cu caracter explorator, permite o apreciere generală asupra ECG. Derivațiile unipolare, avînd numai un singur electrod activ, sînt mai selective și permit un diagnostic mai exact din punct de vedere topografic.

Derivațiile uzuale în clinică sînt următoarele:

a) <u>Derivațiile bipolare ale membrelor</u> - derivațiile standard

D e r i v a ț i a I-a (D_I) = electrodul pozitiv la antebrațul stîng (firul galben), electrodul negativ la antebrațul drept (firul roșu), sensul este de la dreapta la stînga.

D e r i v a ț i a II-a (D_{II}) = electrodul pozitiv la gamba stîngă (firul verde), electrodul negativ la antebrațul drept (firul roșu), sensul derivației este de la mîna dreaptă la piciorul stîng.

D e r i v a ț i a III-a (D_{III}) = electrodul pozitiv la gamba stîngă (firul verde), electrodul negativ pe antebrațul stîng (firul galben), sensul derivației este de la mîna stîngă la picior.

Pentru a diminua fenomenele parazitare, se mai face o legătură între gamba dreaptă și firul de culoare albastră sau neagră care reprezintă masa aparatului. Acest electrod nu intră în combinația derivațiilor.

Dacă vectorul cardiac se proiectează pe o derivație în același sens cu sensul propriu al derivației bipolare, atunci traducerea grafică va fi o undă pozitivă (fig. 30). Dacă vectorul

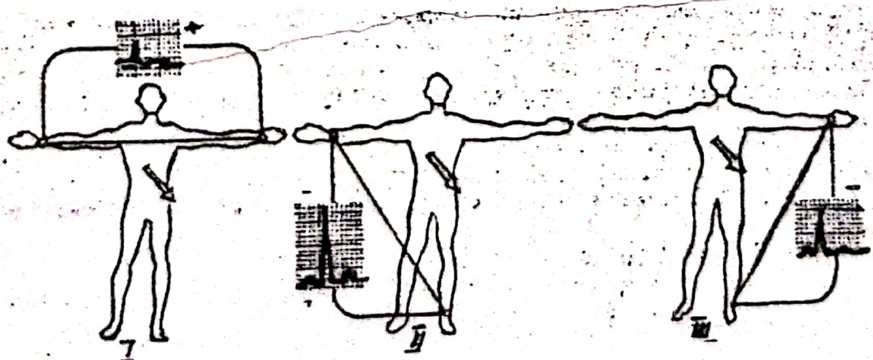


Fig. 30 - Derivațiile bipolare ale membrelor sau standard. Sensul derivației este de la electrodul negativ la cel pozitiv. Săgeata groasă reprezintă poziția vectorilor cardiaci.

cardiac se proiectează în sens invers sensului propriu al derivației traducerea grafică va fi o undă negativă.

b) <u>Derivațiile unipolare ale membrelor</u>

- aVR (R=rechts - dreapta) electrodul activ este montat pe antebrațul drept (fir roșu). Această derivație "privind" inima de sus în jos, majoritatea vectorilor P, QRS și T vor fi traduși prin unde negative.

- aVL (L= links - stînga), electrodul activ este montat pe antebrațul sting (fir galben). Această derivație "privește" cordul dinspre stînga, de obicei fața laterală a ventriculului stîng.

- aVF (F= fuss - picior), electrodul activ este montat pe membrul inferior stîng (fir verde). Această derivație privește cordul de jos în sus, respectiv fața sa diafragmatică.

Dacă vectorul cardiac se dirijează spre electrodul activ al unei derivații unipolare, se va înscrie o undă pozitivă. Invers, dacă vectorul cardiac se îndepărtează de electrodul derivației unipolare, se va înscrie o undă negativă (fig. 31).

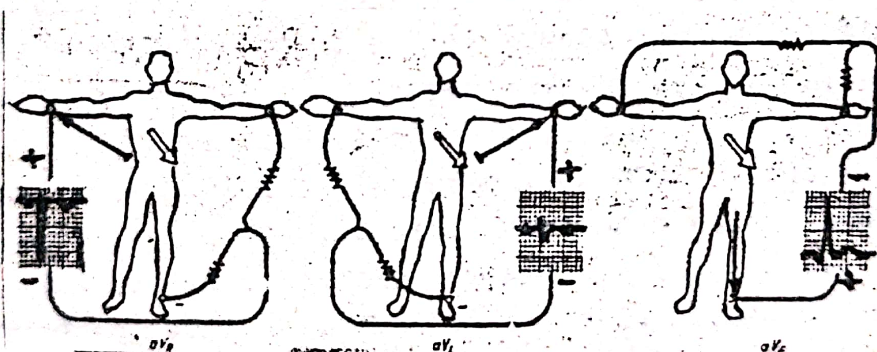


Fig. 31 - Derivațiile unipolare ale membrelor. Polul pozitiv al aparatului este activ, polul negativ este inactiv prin scurtcircuitarea electrozilor celorlalte două membre. Săgeata neagră indică sensul derivației, iar săgeata albă, vectorul cardiac.

Derivațiile unipolare ale membrelor completează diagnosticul pus pe baza derivațiilor standard și sînt utilizate în special în aprecierea poziției electrice a cordului.

c) <u>Derivațiile unipolare precordiale</u>. După poziția electrozilor pe torace, se notează de la V_1 pînă la V_6 (fig. 32).

V_1 - spațiul IV intercostal parasternal drept,

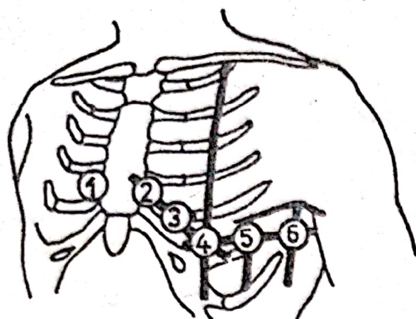


Fig. 32 – Punctele toracice de fixare a electrozilor

V_2 – spaţiul IV intercostal parasternal stîng,

V_3 – la mijlocul distanţei dintre V_2 şi V_4,

V_4 – spaţiul V intercostal stîng pe linia medioclaviculară,

V_5 – spaţiul V intercostal stîng pe linia axilară anterioară,

V_6 – spaţiul V intercostal stîng pe linia axilară mijlocie.

Uneori sînt utilizate derivaţii precordiale drepte cu electrozi exploratori plasaţi pe hemitoracele drept, în puncte echivalente derivaţiilor de pe hemitoracele stîng. Pentru precordialele drepte în nomenclatură este inclusă şi litera R (Right), (V_3R,, V_4R, etc.).

Derivaţiile V_1 şi V_2 sînt cele mai apropiate de atrii şi ventricolul drept, iar derivaţiile V_5 şi V_6 sînt cele mai apropiate de ventricolul stîng. Aceste derivaţii sînt considerate aproape specifice pentru respectivii ventriculi deşi explorarea vectorială a fenomenelor electrice infirmă această teorie.

<u>Tehnica</u> . ECG se efectuează de obicei în clinostatism. Nu sînt recomandabile canapelele obişnuite de consultaţie, înguste şi bombate, nepermiţînd o relaxare perfectă a bolnavului. Este necesară o masă de examen plană şi suficient de lată, acoperită cu o saltea subţire. Intre masă şi saltea se interpune o sită metalică conectată la borna de pămînt a electrocardiografului. Dacă bolnavul este netransportabil şi ECG se efectuează în salon, se recomandă ca partea metalică a patului să fie cuplată la borna de pămînt a aparatului, firul de legătură fiind legat într-un punct bine curăţat de vopsea.

Trebuie să i se explice bolnavului că nu va simţi nimic şi că trebuie să stea nemişcat şi cît mai relaxat. Contracţia musculară generează curenţi de electromiografie, care apar pe înscrierea ECG sub forma unor vibraţii foarte mici şi neregulate care îngreuează interpretarea ECG. Uneori, contracţia musculară este involuntară, din cauza unei curele de electrod prea strînsă.

Nici o porţiune a corpului nu trebuie să se atingă de zonele metalice ale patului sau de zid. In cameră trebuie să fie linişte şi o temperatură ambiantă convenabilă.

La începutul fiecărei ECG trebuie să se înregistreze "curba de etalonaj" sau milivoltul necesar determinării amplitudinii deflexiunilor. Einthoven a stabilit că reglarea sensibilităţii aparatelor trebuie făcută astfel încît, introducerea în circuit a unui potenţial de 1 mV să producă pe traseu o deflexiune de 1 cm (10 mm) (fig. 33).

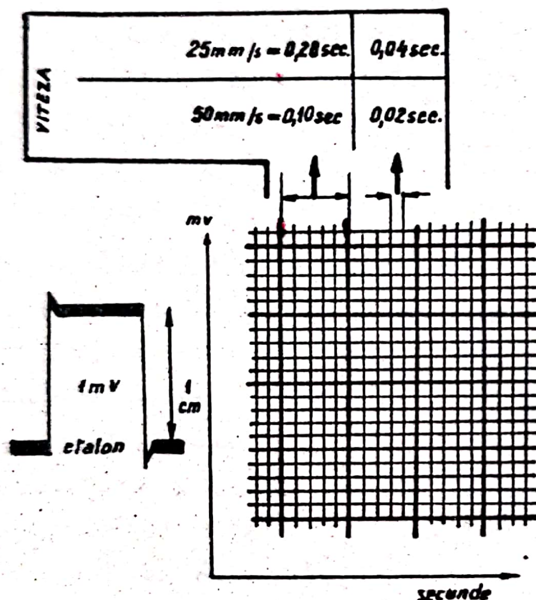


Fig. 33

Curba etalon şi careiajul hîrtiei de înscriere cu echivalentele respective în secunde în funcţie de viteza de derulare a hîrtiei.

Electrocardiograma normală

In condiţii fiziologice stimulul este emis de nodulul sinusal, (formaţiune dotată cu cel mai înalt automatism) cu o frecvenţă de 60-70/minut la adultul normal şi cuprinde musculatura atrială, determinîndu-i contracţia. Expresia electrică a răspîndirii excitaţiei (depolarizarea) în atrii este o deflexiune pozitivă în derivaţiile standard, u n d a P, cu pantele simetrice, vîrful rotunjit, rezultînd din suprapunere celor două componente de depolarizare auriculară. Amplitudinea undei P variază între 1-2,5 mm, cea mai mare înregistrîndu-se în D_{II}. Durata undei P variază între 0,08"-

o,11". Poate fi negativă în D_{III} fără să aibă semnificație patologică. Repolarizarea atrială nu este vizibilă pe traseu, fiind mascată de complexul ventricular.

Conducerea stimulului în nodulul atrioventricular Tawara și sistemul Hiss-Purkinje pînă la joncțiunea musculaturii ventriculare nediferențiată se traduce prin i n t e r v a l u l P - R sau P-Q, care se măsoară de la începutul undei P pînă la prima undă a complexului rapid QRS.

Durata sa variază în limite foarte largi (o,12-o,2o") fiind dependentă de frecvența cardiacă (scade cu creșterea frecvenței) și în special de vîrstă (crește cu înaintarea în vîrstă).

Fenomenele electrice ale musculaturii ventriculare se înscriu pe ECG prin c o m p l e x u l QRS, în care Q reprezintă depolarizarea septului interventricular (de la stînga la dreapta), R depolarizarea masei musculaturii propriu-zise, iar S depolarizarea tardivă a musculaturii de la baza inimii (fig. 34).

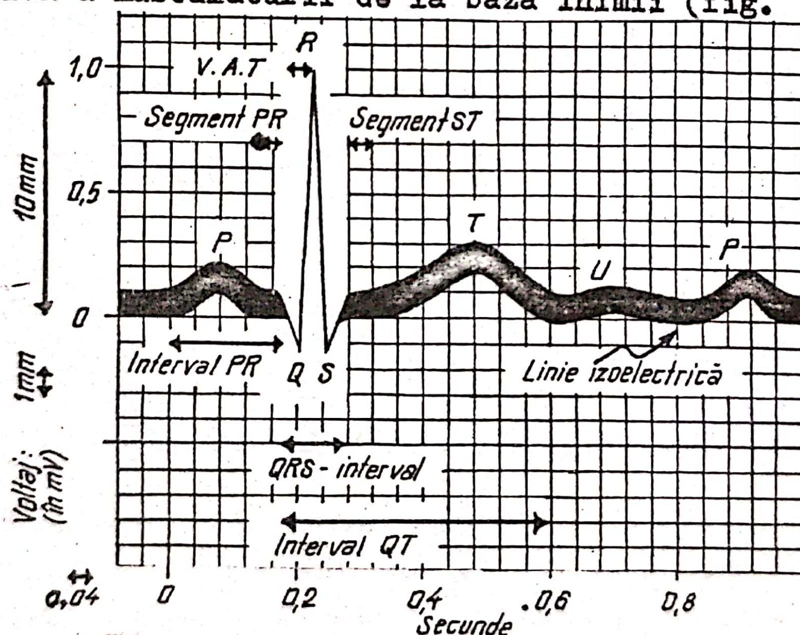


Fig. 34 – Schema electrocardiogramei normale în derivațiile standard cu notarea undelor.

Durata complexului QRS normală nu depășește o,1o" iar amplitudinea undei R variază între 1o-15 mm (1-1,5 mV), voltajul maxim înregistrîndu-se în D_{II}. In plan orizontal (derivații precordiale) electrozii fiind plasați mai aproape de cord, complexele pot ajunge pînă la 2o mm (2 mV).

Cînd amplitudinea complexelor în derivațiile standard nu depășește o,5 mV, iar suma lor este mai mică de 1,5 mV se vorbește de micro-

voltaj. Complexul QRS este considerat de voltaj crescut cînd unda R depășește 2o,6 mm în V_5 și V_6, sau cînd suma aritmetică a valorii undei S în V_2 și a undei R în V_5 este mai mare de 35 mm la adulții în vîrstă de peste 25 ani (indice Sokolov-Lyon).

Perioada în care ventriculii sînt excitați în întregime și uniform, corespunde pe ECG s e g m e n t u l u i ST, normal izoelectric, ușor deprimat în D_{III}, cu durata medie o,13".

Repolarizarea ventriculară înregistrată pe ECG este reprezentată de u n d a T, care este obligatoriu pozitivă în D_I și D_{II} și are o formă rotunjită, cu ramura ascendentă mai lentă iar cea descendentă mai rapidă. Amplitudinea variază între 2-6 mm (o,2-o,6 mV), dar poate ajunge pînă la 1 cm (1 mV), în precordialele drepte. La copil, adolescent și chiar adultul tînăr, unda T poate fi negativă în V_1 și V_2 însoțită de o axă electrică mai la dreapta.

După unda T, se înregistrează uneori pe traseu o deflexiune pozitivă de amplitudine foarte mică, u n d a U. Prezența undei U, îngreuează uneori aprecierea sfîrșitului undei T. Este mai bine vizibilă în bradicardie, hipopotasemii, indicînd existența unor diferențe de potențial, deși sistola electrică este terminată.

S i s t o l a v e n t r i c u l a r ă corespunde intervalului Q-T și reprezintă fenomenele electrice care se petrec în timpul depolarizării și repolarizării ventriculare.

Durata acestui interval variază cu frecvența cardiacă, scade în tahicardii, crește în bradicardii.

Alungiri exagerate ale intervalului Q-T se observă în vagotonii, miocardite, hipopotasiemii, hipocalcemii; scurtări sub limitele normalului, în simpaticotonii, hipercalcemii, digitalizare etc.

D i a s t o l a t o t a l ă este reprezentată de intervalul dintre unda T și unda P a ciclului cardiac următor. Se exprimă pe ECG, sub forma unei linii izoelectrice. Durata variază în raport cu frecvența inimii, fiind mai scurtă în tahicardie și mai lungă în bradicardie.

D e f l e x i u n e a i n t r i n s e c o i d ă reprezintă durata de timp dintre începutul activării ventriculare (com-

plexului QRS) şi momentul în care dipolul se află imediat sub electrodul explorator plasat pe torace, în dreptul ventriculului drept şi stîng. Pe ECG se măsoară de la începutul complexului QRS pînă la ultimul său vîrf pozitiv şi are o valoare normală de 0,03" în dreptul epicardului drept şi 0,05" în dreptul epicardului stîng. Se calculează numai în conducerile precordiale drepte (V_1,V_2) stîngi (V_5,V_6) şi nu în zone de tranziţie (V_3,V_4) sau în conducerile membrelor.

Orice întîrziere în activarea unor porţiuni din musculatura ventriculară, întîrzie deflexiunea intrinsecoidă, modificînd aspectul complexului QRS, creînd crestături sau noi vîrfuri ale undei R, aşa cum sînt în blocurile de ramură.

Interpretarea ECG

La interpretarea unei ECG trebuie să ţinem seamă de următoarele elemente :

1- ritmul şi locul de plecare al stimulului, sinusal sau extrasinusal, pe baza prezenţei undei P şi a morfologiei sale;

2- frecvenţa cardiacă determinată prin împărţirea celor 6000 sutimi de secundă (reprezentînd un minut) la numărul sutimilor de secundă dintre două vîrfuri R (fig.34). Dacă spre exemplu, între două unde R sînt 100 sutimi de secundă, frecvenţa cardiacă va fi de 60/minut. Există şi tabele speciale cu aceste calcule (tab.VIII).

TABEL VIII pentru calcularea frecvenţei

R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	FR.	R-R	Fr.	R-R	Fr.
20	300	30	200	40	150	50	120	60	100	70	86
21	286	31	193	41	146	51	117	61	98	71	84
22	273	32	187	42	143	52	115	62	97	72	83
23	261	33	182	43	139	53	113	63	95	73	82
24	250	34	176	44	136	54	111	64	94	74	81
25	240	35	171	45	133	55	109	65	92	75	80
26	230	36	166	46	130	56	107	66	91	76	79
27	222	37	162	47	127	57	105	67	89	77	78
28	214	38	158	48	125	58	103	68	88	78	77
29	207	39	154	49	122	59	101	69	87	79	76
Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R	Fr.	R-R

3. Orientarea axei electrice a cordului. Axul electric reprezintă direcţia propagării excitaţiei; în inima normală orientarea generală a forţelor este de la dreapta spre stînga. Această orientare se datoreşte dominării anatomice a ventriculului stîng, intensităţii mai mari a forţelor electrice dezvoltate de ventriculul stîng, cît şi asincronismului fiziologic în activarea celor doi ventriculi.

Einthoven a emis ipoteza că punctele utilizate în derivaţiile periferice standard formează un triunghi echilateral în centrul căruia se află inima. Graţie acestei ipoteze a devenit posibilă deducerea direcţiei forţei electrice ce provoacă o deflexiune oarecare a ECG, plecînd de la amplitudinea acestei deflexiuni în cel puţin două derivaţii. Obişnuit se determină direcţia forţei electrice ce provoacă complexul QRS. Axa electrică a complexului QRS (ÂQRS), este adesea desemnată prin termenul de axă electrică a inimii (fig. 35).

Dacă încadrăm inima într-un cerc, cu derivaţia I din triunghiul Einthoven pe o linie orizontală notată la gradul 0, axa normală a inimii (intermediară) apare între + 45° şi + 60°. ECG inimii în această poziţie prezintă R_I, R_{II} şi R_{III} pozitive (fig. 36). Cel mai înalt R fiind în D_{II}, înălţimea lui R_{II} rezultă din suma algebrică a $R_I + R_{III}$ (Legea lui Einthoven) (fig. 37). Axa între 0° şi chiar pînă la -10° este orizontalizată avînd cea mai mare deflexiune pozitivă în D_I şi cea mai mică în D_{III} (fig. 38), se întîlneşte

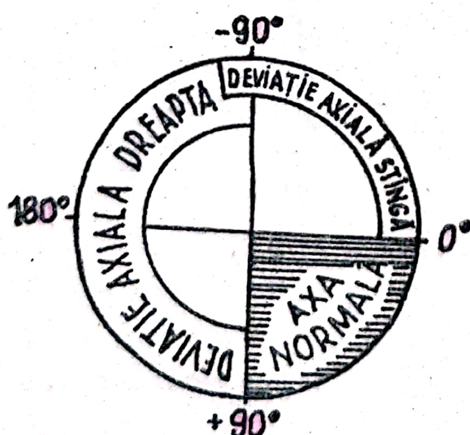


Fig. 35 - Aprecierea axei electrice în grade.

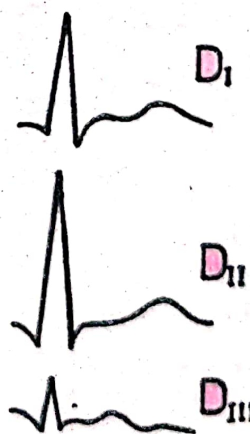


Fig. 36 - Axă electrică intermediară

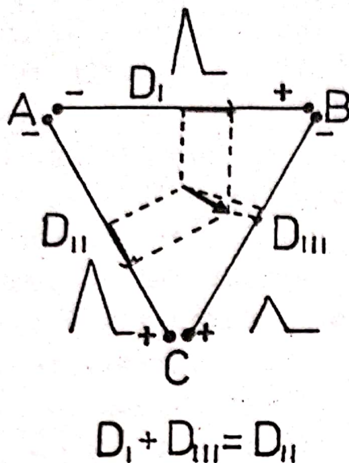


Fig. 37 - Legea lui Einthoven

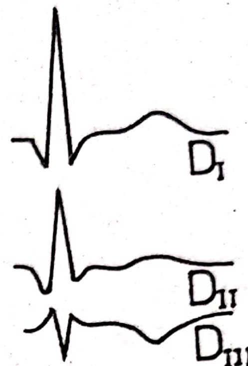


Fig. 38 - Axă electrică orizontalizată

în ascită, sarcină, obezitate.

Intre -10^0 şi -90^0, considerăm axul inimii deviat spre stînga. ECG înregistrează R de amplitudine mare în D_I aVL şi S de amplitudine mare în D_{III}, aVF (R_I S_{III}). O astfel de deviere are semnificaţia clinică a unei hipertrofii a ventriculului stîng (fig. 39) bloc al ramurii stîngi a fasciculului Hiss şi extrasis-

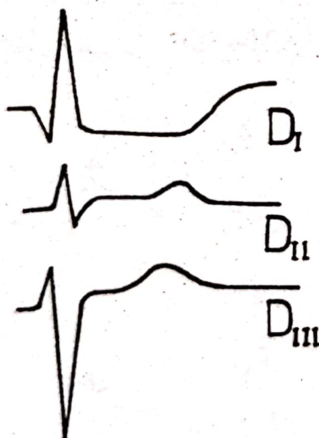


Fig. 39 - Axă electrică la stînga patologică

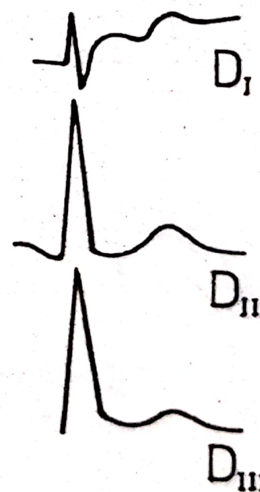


Fig. 40 - Axă electrică verticalizată

tole plecate din ventriculul drept.

Considerăm axul electric verticalizat între $+ 90^0$ şi $+110^0$, atunci cînd deflexiunile din D_{II} şi D_{III} sînt egale iar din D_I sînt foarte mici (perpendicular pe D_I)(fig. 40). Se întîlneşte la copii,

astenici, longilini.

Se consideră devieri axiale drepte patologice cele situate între + 110° şi peste - 180°. ECG va prezenta unda S de amplitudine mare în D_I, aVL şi R în D_{III} , aVF (S_I R_{III}). Semnificaţia clinică a unei astfel de ECG o constituie hipertrofia ventriculară dreaptă, dextrocardia şi unele variante ale blocului de ramură dreaptă şi extrasistole plecate din ventriculul stîng.

De reţinut că axa electrică a cordului este aproape paralelă cu derivaţia care înregistrează cea mai amplă deflexiune şi este perpendiculară pe derivaţia în care se înregistrează cea mai mică deflexiune sau o deflexiune difazică. Si derivaţiile unipolare ale membrelor ajută foarte mult la aprecierea rapidă a orientării axei. O deflexiune negativă în aVL indică o deviere dreaptă, iar o deflexiune negativă pe aVF, indică o deviere axială stîngă.

Devierea axei electrice la stînga poate fi şi de poziţie cînd deplasarea axei de depolarizare ventriculară (R) este în acelaşi sens cu cea auriculară (P) şi cu axa de repolarizare ventriculară (T). Proiecţia celor trei axe pe D_I determină deflexiuni pozitive, iar pe D_{III}, deflexiuni negative - axă concordantă (fig. 41).

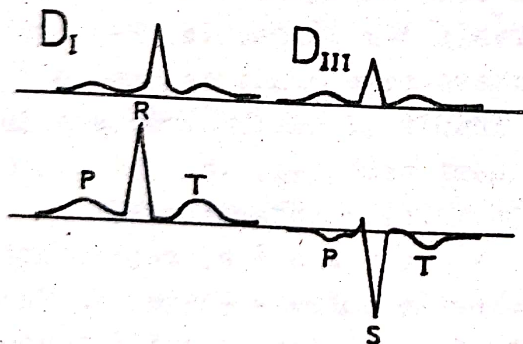


Fig. 41

Axă electrică la stînga prin factor anatomic (axă la stînga de poziţie).

Tulburări în electrogeneză prin factori patologici cardiaci determină axa de depolarizare ventriculară (R), să se orienteze într-un sens iar cea de repolarizare (T), în sens opus. In D_I complexul ventricular este pozitiv iar unda T negativă, în timp ce în D_{III}, complexul este dominant negativ (S), iar unda T este pozitivă axă discordantă, cu semnificaţie patologică.

4. Analiza cronologică şi morfologică a deflexiunilor (unda P, complex QRS, unda T, U) şi intervalelor (P-R, Q-T), denivelările segmentului ST.

5. Cunoaşterea vîrstei, diagnosticului clinic şi eventualele droguri administrate, sînt importante pentru interpretarea traseului electric.

6. Trebuie să analizăm în ce măsură modificările electrocardiografice se încadrează în tabloul clinic şi în datele celorlalte examinări de laborator.

Electrocardiograma patologică

A R I T M I I

Tulburările ritmului cardiac pot fi produse prin următoarele mecanisme :

- tulburări în formarea impulsurilor;
- tulburări ale conducerii stimulului;
- tulburări combinate în mecanismul de formare şi cel de conducere ale impulsurilor.

Aritmii prin tulburări în formarea impulsurilor

a) tulburarea ritmului sinusal

- a r i t m i a sinusală r e s p i r a t o r i e , este cea mai frecventă modificare de ritm întîlnită, avînd semnificaţie fiziologică. Se recunoaşte pe ECG prin neregularitatea în succesiune a complexelor ventriculare, intervale R-R variabile, P-R normal şi QRST normal. Această neregularitate este condiţionată de respiraţie prin creşterea frecvenţei în inspir şi rărire treptată în expir. Poate fi întîlnită la copii şi tineri sănătoşi, la subiecţi cu dereglare vegetativă, în convalescenţa bolilor infecţioase;

- t a h i c a r d i a s i n u s a l ă, reprezintă accelerarea ritmului sinusal peste valorile normale admise în funcţie de vîrstă şi sex. Pe ECG se constată o succesiune mai frecventă a complexelor PQRS, cu o morfologie normală (fig. 42). Se recunosc prin scurtarea proporţional cu frecvenţa intervalului P-R sau P-Q, precum şi a segmentului T-P, uneori unda T şi P putînd fuziona şi dînd aspectul T + P. Numărul de stimuli emişi de nodulul sinusal variază între 90-140/minut. Dacă frecvenţa cardiacă depăşeşte 100/minut, se constată modificări în morfologia complexului ventricular (croşete), denivelări ale segmentul ST şi modificări ale undei T, ca expresie a deficitului de irigaţie funcţională sau organică a mio-

cardului.

Apare în toate stările de hipersimpaticotonie, dar şi ca un mecanism compensator în condiţiile scăderii debitului cardiac;

- b r a d i c a r d i a   s i n u s a l ă apare atunci cînd numărul de stimuli emişi variază între 40-60/minut. Traseul prezintă modificări inverse ca în tahicardie, alungirea intervalului P-Q sau P-R şi a segmentului T-P, proporţional cu frecvenţa (fig. 43). Apare datorită efectului direct sau indirect al vagului asupra nodului sinusal;

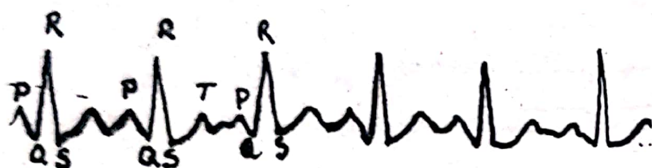


Fig. 42
Tahicardie sinusală, diastolele scurtate (segment T-P).

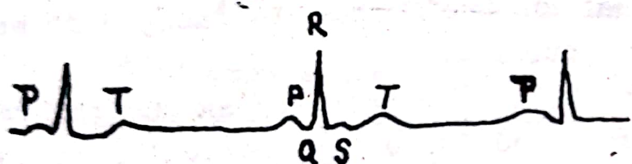


Fig. 43
Bradicardie sinusală,diastole lungi (T-P).

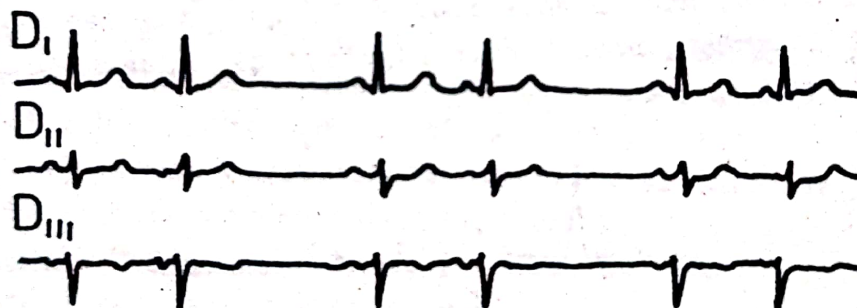


Fig. 44 - Extrasistole atriale cu pauză compensatorie

b) ritmuri extrasinusale; extrasistolele sînt contracţii premature ale miocardului, prin descărcarea unui focar ectopic. Aritmia extrasistolică are aspect ECG variat, condiţionat de locul unde apare focarul ectopic;

- e x t r a s i s t o t e l e   a t r i a l e , se recunosc prin modificările morfologice ale undei P care sînt cu atît mai exprimate, cu cît centrul ectopic este situat mai departe de nodulul sinusal; intervalul P-R este mai scurt, complexul QRS are aceeaşi

morfologie ca şi ritmul de bază; pot fi urmate de pauză compensatorie (fig. 44)fără a fi o regulă, izolate sau în salve; cînd salvele sînt de durată mai mare apare tahicardia paroxistică;

- e x t r a s i s t o l e l e   j o n c ţ i o n a l e (nodale), pleacă din zona joncţiunii atrio-ventriculară (fig. 45).

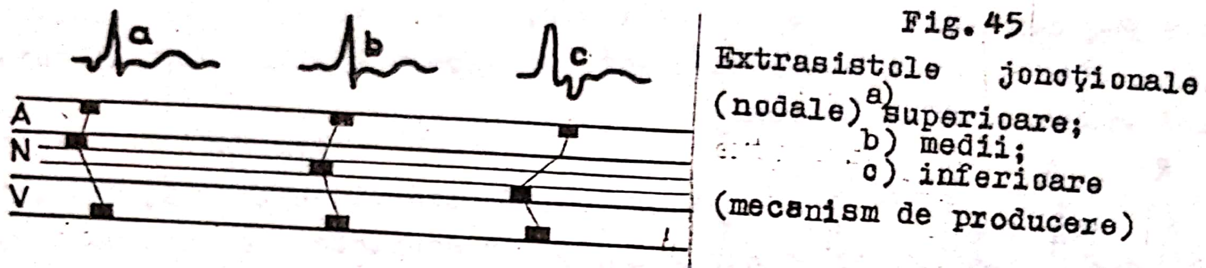


Fig. 45
Extrasistole joncţionale (nodale) a) superioare; b) medii; c) inferioare (mecanism de producere)

Se caracterizează ECG prin unde P negative care variază ca localizare faţă de complexul QRS normal ca morfologie, în funcţie de sediul undei ia naştere excitaţia ectopică.

Undele P sînt negative deoarece depolarizarea auriculară se efectuează de jos în sus (de la nodulul atrioventricular către auricul). Astfel cînd centrul ectopic este situat joncţional superior, unda P este negativă în D_{II}, D_{III} şi aVF; cînd este situat joncţional mediu, unda P este inclusă în QRS, iar dacă este situat joncţional inferior, unda P este negativă şi urmează imediat după QRS (fig. 46).

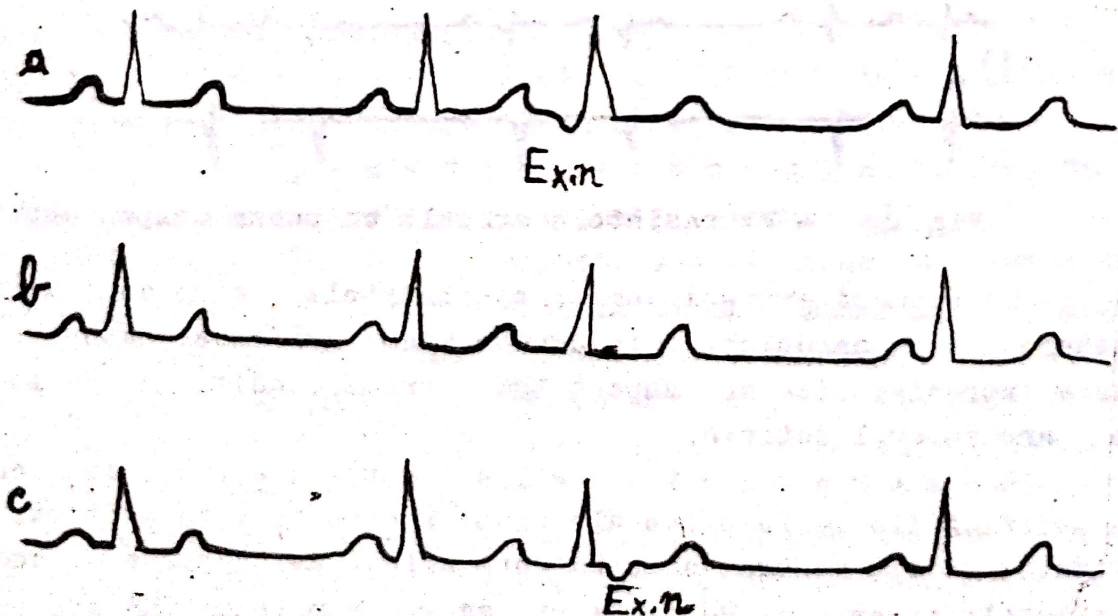


Fig. 46 - Tipuri de extrasistole nodale: a) superioare; b) medii; c) inferioare.

- e x t r a s i s t o l e l e   v e n t r i c u l a r e, apar în urma unui stimul plecat dintr-un focar hiperexcitabil ventricular. ECG au următoarele caractere : pe fondul unui ritm de bază (sinusal, fibrilaţie) apare un complex ventricular precoce, cu baza lărgită, neprecedat de unda P, foarte deformat, proporţional cu distanţarea centrului ectopic de fasciculul Hiss. Segmentul ST şi T sînt modificate secundar, se opun complexului QRS, deoarece repolarizarea începe în ventriculul depolarizat, precoce (fig. 47).

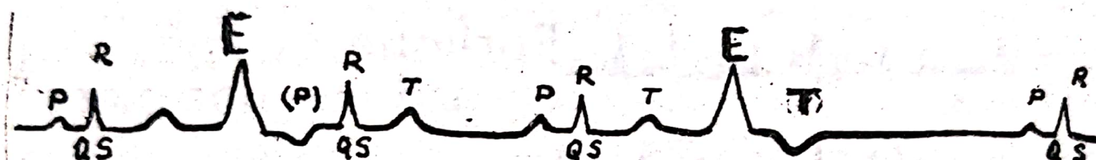


Fig. 47 - Extrasistole ventriculare interpolate

Cînd complexele extrasistolice sînt asemănătoare, denotă că sînt generate de un singur focar ectopic, şi se numesc m o n o - m o r f e ; morfologia variabilă a QRS extrasistolic în aceeaşi derivaţie dovedeşte existenţa mai multor centrii ectopici, realizînd extrasistolele p o l i m o r f e.

Dacă centrul ectopic este în ventriculul stîng, deformarea QRS imită blocul de ramură dreaptă (BRD), iar dacă este în ventriculul drept, imită blocul de ramură stîngă (BRS),

Extrasistolele ventriculare pot fi ca şi cele auriculare, izolate, în salve, sistematizate apărînd regulat după 2-3 contracţii normale (bigeminate sau trigeminate), urmate de pauză compensatorie sau fără pauză - extrasistolele interpolate -, ce se intercalează între două contracţii normale, fără să se tulbure ritmul fundamental (fig. 48).

Cînd extrasistolele ventriculare sînt urmate de pauză compensatorie intervalul cuprins între complexul care precede şi cel care succede extrasistola, este egal cu de două ori intervalul dintre două sistole normale (fig. 48).

- t a h i c a r d i i l e   p a r o x i s t i c e sînt ritmuri anormal de rapide (18o/minut), regulate, care pleacă din afara nodulului sinusal, încep şi se termină brusc. Clasificarea lor se face după nivelul la care se realizează mecanismul patologic

ce declanşează criza.

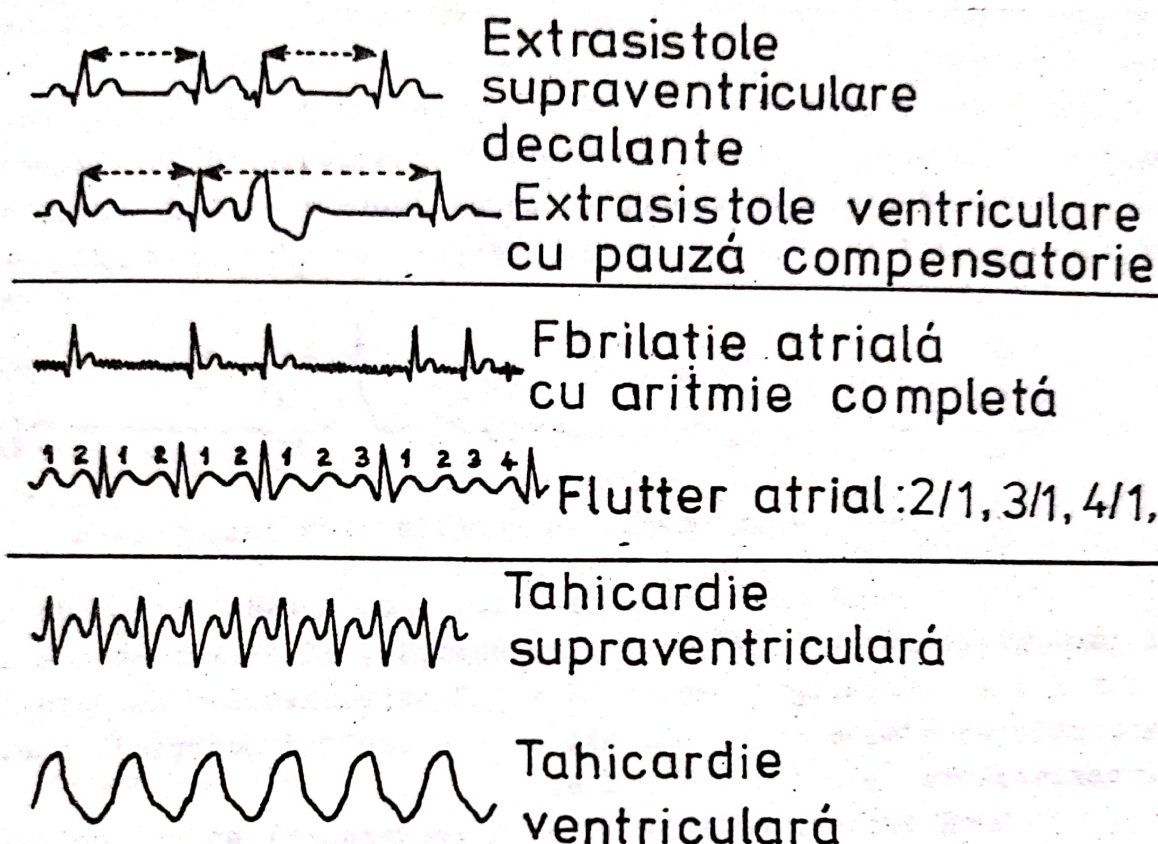


Fig. 48 - Prezentare sinoptică a principalelor tulburări de ritm.

Tahicardia paroxistică supraventriculară poate fi determinată de stimuli plecaţi din auricule sau de la nivel joncţional. Tahicardia paroxistică ventriculară este generată de stimuli plecaţi dintr-unul din ventriculi şi este considerată, ca mecanism şi ca aspect, o salvă lungă de extrasistole ventriculare, cu frecvenţa de peste 200/minut.

<u>F l u t t e r u l   a t r i a l</u> se datoreşte fie unei succesiuni rapide de stimuli plecaţi din musculatura atrială (centrul ectopic auricular), fie unei unde circulare realizată la nivelul auriculului prin mecanism de reintrare în teritoriile iniţial activate. Diagnosticul ECG se bazează pe două elemente: absenţa undelor P, înlocuirea cu unde care au ramura ascendentă mai abruptă şi ramura descendentă mai lentă, unde "F", fără a lăsa spaţiu de linie izoelectrică (imită mai bine dinţii de ferestrău).

Undele "F" se văd mai bine în D_{II}, D_{III}, aVF şi V_{I}; au o frecvenţă de 220-380/minut şi o morfologie identică în aceeaşi derivaţie (fig.48); al doilea element ECG îl constituie succesiunea complexelor ventriculare, care pot întrerupe cu sau fără regularitate undele "F", în funcţie de blocajul sistematizat (2/1, 3/1, 4/1) sau nesistematizat al stimulilor auriculari la nivelul nodulului atrio-ventricular.

F i b r i l a ţ i a a t r i a l ă are un mecanism de producere asemănător flutter-ului.Se caracterizează ECG prin absenţa undei P care este înlocuită cu mici ondulaţii, cu frecvenţă foarte ridicată (400-600/minut) mereu variabilă. Aceste aspecte sînt bine vizibile în D_{II}, D_{III}, aVF, V_1, V_2 şi se înscriu peste segmentul ST şi unda T. Complexele ventriculare se succed de obicei neregulat, între 80-30 complexe/minut (fibrilaţia cu ritm lent) sau pot ajunge în jur de 150/minut (fibrilaţie cu ritm rapid) (fig. 49). Morfologia QRS poate fi normală sau poate să prezinte modificări caracteristice cauzei fibrilaţiei: stenoză mitrală, cardiopatie ischemică (modificări ST şi T de tip ischemic) sau infarct de miocard (unda Q de necroză).

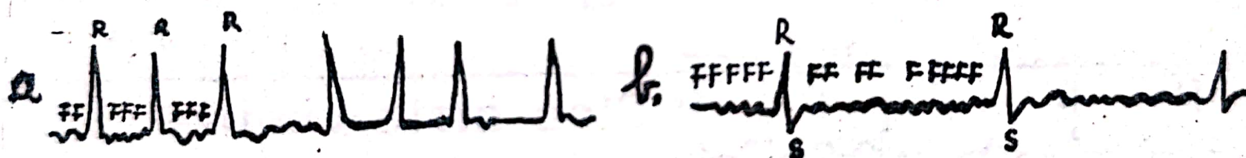


Fig. 49 - Fibrilaţie auriculară: a) forma tahicardică
b) forma bradicardică

TULBURARI DE CONDUCERE

Tulburările de conducere reprezintă întîrzieri ale vitezei de propagare sau întreruperea completă a propagării stimulului într-un anumit teritoriu al cordului.

Pot fi clasificate în raport cu mecanismul de producere după intensitatea conducerii stimulului şi după nivelul la care se realizează tulburarea de conducere.

După <u>intensitatea diminuării conducerii</u> stimulului se cunosc următoarele tipuri de blocuri :

Tipuri de blocuri	Aspecte ECG ale blocului atrio-ventricular (fig. 50)
Bloc grad I: încetinirea vitezei de conducere	Interval P-R cu durata mai mare de o,2o". Ventriculii răspund la fiecare stimul atrial.
Bloc grad II:	
- Tip Luciani-Wenckebach (Mobitz I) deprimare progresivă a conducerii, pînă la blocarea totală a stimulului.	Creştere progresivă a intervalului P-Q sau P-R, pînă la un moment dat cînd unda P nu mai este urmată de complex ventricular.
- Tip Mobitz II- blocare sistematizată sau nesistematizată a transmiterii stimulului.	P-Q nemodificat, fix; bloc 3/2 sau 4/3 - din 3 stimuli atriali 2 sînt conduşi la ventriculi.
- Tip 2/1	Din doi stimuli atriali numai unul este condus.
Bloc grad III: disociaţie completă atrio-ventriculară; nici unul din stimuli nu este condus.	Atriile se contractă după ritmul sinusal, ventriculele au un ritm idioventricular, propriu, lent.

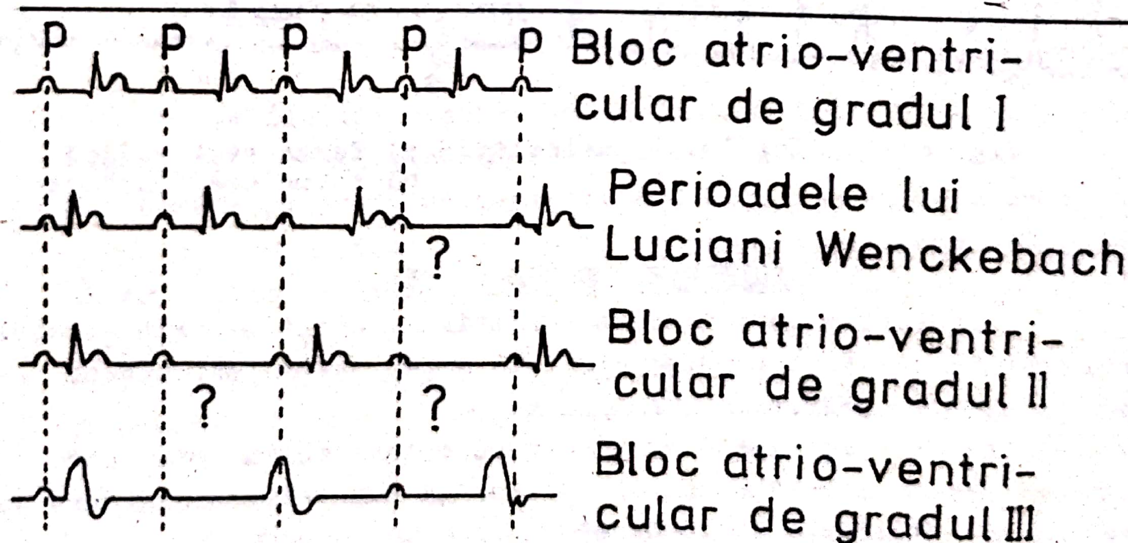


Fig. 50 - Tipuri de bloc atrio-ventricular după intensitatea tulburării de conducere.

După <u>nivelul tulburării conducerii</u> se pot clasifica în :

Bloc sino-atrial : propagarea stimulului din nodul sinusal la atriul drept este întîrziată sau blocată.

Bloc inter-atrial: conducerea stimulului de la atriul drept la cel stîng este deprimată sau blocată.

Bloc atrio-ventricular: întîrzierea sau blocarea transmiterii stimulului sinusal la ventriculi.

Bloc intra-ventricular: tulburarea conducerii stimulului pe căile de conducere intraventriculare.

Dacă tulburarea are loc la :

-nivelul ramurilor fasciculului Hiss: → Bloc ram stîng, BRS; → Bloc ram drept, BRD

-pe filetele ramului stîng : → Hemibloc S anterior; → Hemibloc S posterior

-la nivelul joncţiunii reţelei Purkinje cu musculatura ventriculară : → Bloc de arborizaţie

<u>Blocul de ramură stîngă - BRS</u>

Fiziopatologic în BRS transmiterea stimulului emis de nodulul sinusal este întreruptă la nivelul ramului stîng al fasciculului Hiss. In această situaţie activarea ventriculului DREPT se efectuează normal în timp ce depolarizarea ventriculului STING se realizează mai tîrziu, pe căi nespecifice din apropiere.

ECG se caracterizează prin anomaliile depolarizării şi repolarizării VS : (fig. 51).

- devierea axei electrice la stînga - absenţa undei Q în V_5 şi V_6 datorită depolarizării anormale a septului interventricular;
- complex QRS cu baza lărgită peste 0,12" şi platou;
- deflexiunea intrinsecoidă peste 0,06" în precordialele stîngi ;
- denivelarea segmentului ST.

-Unda T este discordantă faţă de complexul ventricular, negativă, asimetrică ; obişnuit D_I seamănă cu V_6 şi D_{III} cu V_1.

Blocul de ramură dreaptă - BRD

In BRD conducerea stimulului este întreruptă la nivelul ramului drept, în consecinţă ventriculul stîng se depolarizează normal, iar depolarizarea ventriculului drept întîrzie,.

ECG, anomaliile vor fi mai evidente la porţiunea finală a complexului QRS (fig. 52) :

- lărgirea bazei complexului ventricular în D_I şi V_6 de peste 0,12" pe seama undei S, mai amplă, împăstată, lentă;
- aspect caracteristic al undei R, care este în formă de "M", în V_1, V_2 şi D_{III} cu opoziţie de fază terminală numai în V_1, V_2;
- deflexiunea intrinsecoidă în precordialele drepte de peste 0,03" ;
- unda T discordantă sau difazică în D_{III} şi în precordialele drepte.

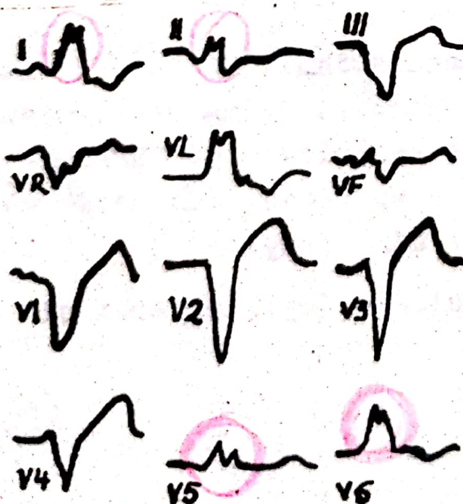


Fig. 51 Bloc de ram stîng,BRS

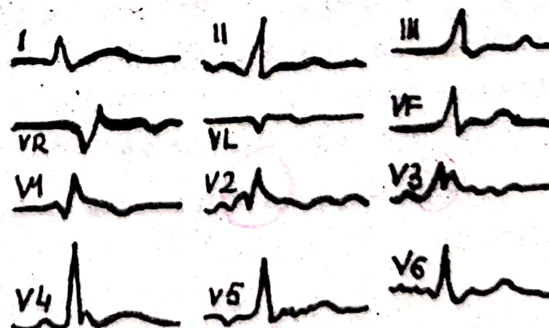


Fig. 52 Bloc de ram dr.- BRD pe cord orizontalizat.

HIPERTROFII

Condiţiile hemodinamice care solicită o cavitate a cordului determină cu timpul dilataţia acestei cavităţi şi îngroşarea peretelui său muscular. Hipertrofia anatomică nu se suprapune perfect hipertrofiei electrice.

Hipertrofii atriale H.A. Suprasolicitarea permanentă a auriculului, slab reprezentat anatomic, determină mai mult un proces de dilatare şi mai puţin de hipertrofie. Acesta se traduce prin tulburări în procesul de depolarizare atrială, cu modificări în morfologia undei P şi tulburări în procesul de repolarizare atrială.

Hipertrofia atrială stîngă, HAS, se întîlneşte frecvent în afecţiuni care crează un obstacol în faţa auriculului stîng sau care cresc volumul său de umplere : stenoza şi insuficienţa mitrală, stenoza şi insuficienţa aortică, hipertensiunea arterială, coarctaţia de aortă etc.. ECG se constată modificări ale undei P : axa deviată la stînga (P pozitiv în D_I şi negativ în D_{III}), baza peste o,1o", amplitudinea normală sau crescută dar cu două vîrfuri (bifid), în D_I şi bifazic (pozitiv-negativ) în D_{III} şi precordialele drepte. Timpul necesar depolarizării atriului stîng creşte, detaşînd componenta stîngă de cea dreaptă, realizînd aspectul bifid "P mitral", cu prima cocoaşă mai joasă, aparţinînd atriului drept, iar a doua mai înaltă, atriului stîng (fig. 53).



Fig. 53 - Hipertrofie atrială stîngă (accentuarea asincronismului de depolarizare).

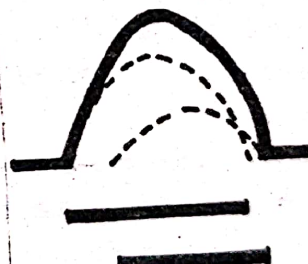


Fig. 54 - Hipertrofie atrială dreaptă (dispariţia asincronismului de depolarizare).

Hipertrofia atrială dreaptă, HAD, se întîlneşte frecvent în: cordul pulmonar cronic, insuficienţa şi stenoza tricuspidiană, stenoză pulmonară, tetrada Fallot, defectul septal atrial, etc. Pe ECG se constată unda P înaltă, "P pulmonar", ascuţită, în D_{II}, D_{III} şi aVF dar cu baza normală, durata nu depăşeşte o,11", deoarece întîrzierea depolarizării se face pe seama timpului de activa-

re mai tardiv fiziologic al atriului stîng (dispare asincronismul de depolarizare auriculară (fig. 54). In derivațiile precordiale drepte, V_1, V_2 componenta dreaptă are proiecție pozitivă, în timp ce componenta stîngă se proiectează negativ.

Hipertrofia și dilatarea poate interesa ambele atrii, determinînd creșterea duratei dar și a amplitudinei undei P. In conducerile precordiale drepte(V_1,V_2), unda P este difazică, cu prima parte pozitivă, amplă și ascuțită, iar a doua parte negativă, largă, împăstată (fig. 55).

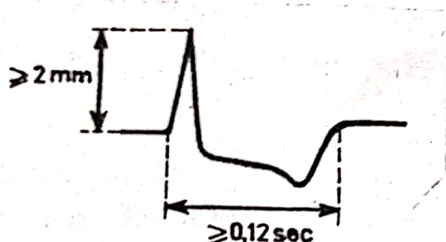


Fig. 55

Hipertrofia biatrială (aspect în V_1)

<u>Hipertrofii ventriculare - H.V.</u> Electrocardiograma are importanță în diagnosticul precoce al HV, modificările ei apărînd deobicei înaintea modificărilor radiologice și clinice.

Hipertrofiile ventriculare produc anomalii ECG complexe: devierea axei electrice a cordului, modificarea procesului de depolarizare ventriculară (creșterea amplitudinii, voltajului și a duratei complexului QRS, întîrzierea deflexiunii intrinsecoide în derivațiile precordiale ce privesc partea cu hipertrofie) și modificarea procesului de repolarizare (modificări ale segmentului ST și T de tip secundar).

<u>Hipertrofia ventriculară stîngă, HVS,</u> se recunoaște după următoarele modificări: R de amplitudine mare (peste 15 mm) în V_6, D_I, aVL; S de amplitudine mare în V_1, V_2; T negativ asimetric în D_I, V_6, aVL (fig. 56) pozitiv asimetric în D_{III}; deflexiune intrinsecoidă mai mare de 0,05" în V_5, V_6 ; durata QRS peste 0,09"; poziția axei electrice 0 și -45^0 (axă la stînga = R_I, S_{III}).

ECG modificată de tip HVS se întîlnește în cardiopatii hipertensive, cardiopatie ischemică, insuficiență aortică, stenoză aortică, insuficiență mitrală și unele cardiopatii congenitale.

<u>Hipertrofia ventriculară dreaptă, HVD,</u> se recunoaște după

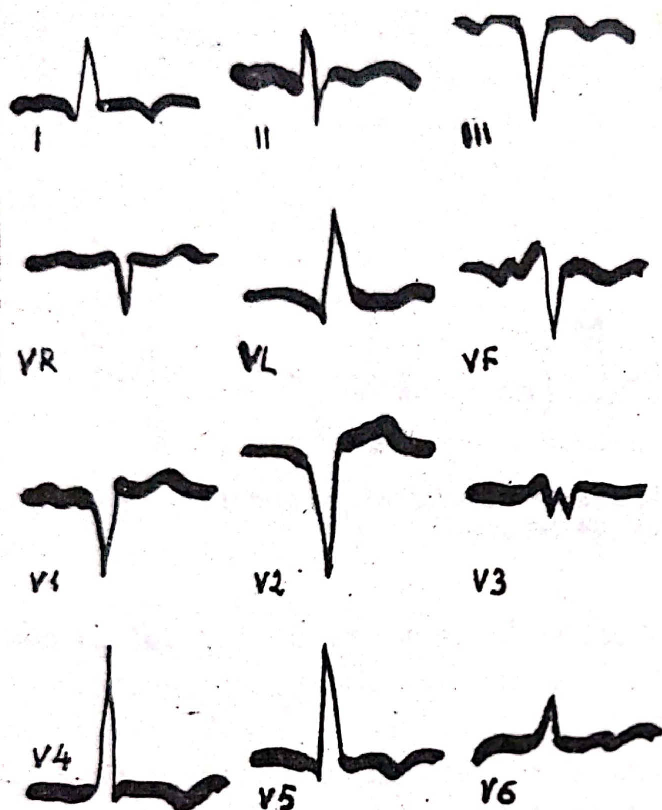


Fig. 56 - Hipertrofie ventriculară stîngă, HVS, pe un cord orizontalizat.

următoarele modificări: R de amplitudine mare în V_1, V_2, D_{III} și aVF; S de amplitudine mărită în D_I, aVL, mai puțin în V_5, V_6 (fig. 57), modificări ST și T de tip secundar în D_{III}, V_1, V_2; deflexiune intrinsecoidă întîrziată peste 0,03" în V_1, V_2, devierea axului QRS spre dreapta la peste 90^0;

HVD apare în stenoza arterei pulmonare, hipertensiunile pulmonare primare și secundare, unele cardiopatii congenitale, (Fallot), stenoza mitrală avansată (cînd sînt unde P de tip mitral), cordul pulmonar cronic (cînd există și unde P de tip pulmonar).

Hipertrofia biventriculară asociază elemente ECG din ambele grupe.

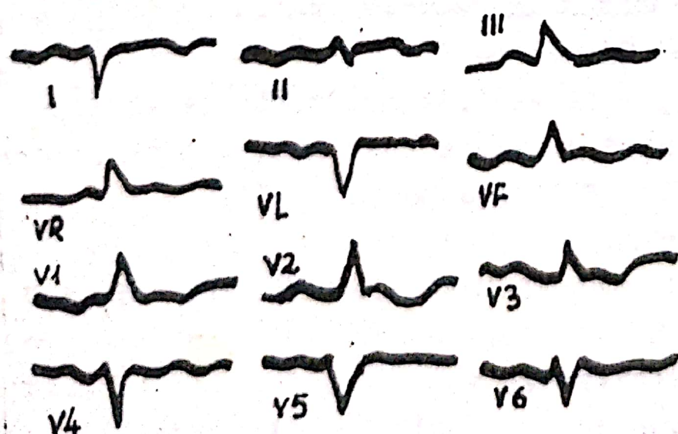


Fig. 57

Hipertrofie ventriculară dreaptă - H.V.D.

TULBURARILE DE IRIGATIE CORONARIANA

Tulburările de irigaţie se manifestă prin aspecte ECG variate în raport cu gravitatea alterărilor miocardului. Ischemia miocardică şi consecinţele ei histopatologice - leziunea şi necroza - au aspecte ECG caracteristice, care se întîlnesc asociate în infarctul de miocard (fig. 58).

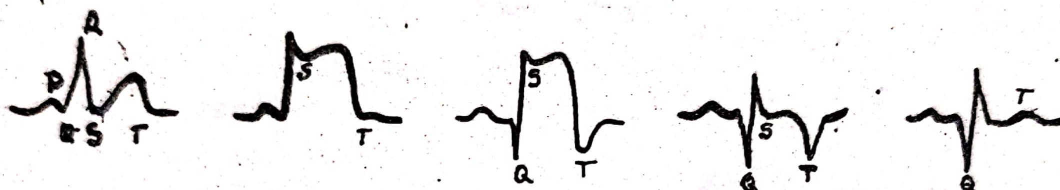


Fig. 58 - Schema evoluţiei electrocardiografice a infarctului de miocard.

Ischemia produce o întîrziere a repolarizării zonei afectate. Electrocardiograma se traduce printr-o modificare morfologică a undei T care devine ascuţită şi simetrică. Sensul în care se înscrie, este în raport cu poziţia electrodului explorator; negativă cînd electrodul se află direct în faţa zonei ischemiate, pozitivă cînd între electrod şi regiunea afectată se găseşte un strat miocardic indemn.

Leziunea produce modificări ale intervalului ST, deoarece unda de depolarizare este blocată în dreptul leziunii. Astfel electrocardiografic fenomenul apare prin denivelarea segmentului ST, întotdeauna în sens invers undei T.

Necroza, neproducînd curenţi de acţiune, modifică echilibrul forţelor electrice determinînd apariţia unei unde Q patologice (adîncime mai mare ca 25 % din R şi durata peste 0,03").

In rezumat, negativarea undei T, supradenivelărea segmentului ST şi prezenţa undei Q patologice, constituie "semnele directe" ale infarctului miocardic (fig. 59). După derivaţiile în care apar aceste semne se poate stabili localizarea topografică a infarctului.

In funcţie de localizarea infarctului, în alte derivaţii se înscriu unde T pozitive, ascuţite, subdenivelarea segmentului ST,

complexe R nepreecedate de unda Q, modificări ce poartă denumirea de "semne indirecte" de infarct şi realizează împreună cu semnele directe, "aspectul ECG în oglindă".

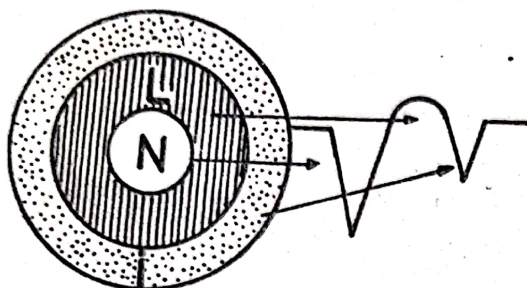


Fig. 59
Corespondentul ECG, al obstrucţiei coronariene :
I = ischemie;
L = leziune
N = necroză

a. Infarctul anterolateral prezintă semnele directe în aVL, precordialele V_3 - V_5 şi aspect analog în D_I şi D_{II}.

b. Infarctul posteroinferior apare cu semnele directe în D_{III} aVF şi mai puţin în D_{II}. In V_1 - V_4, aVL şi D_I se constată semne indirecte.

c. Infarctul anteroseptal se evidenţiază prin semne directe în precordialele drepte V_1, V_2, V_3.

d. Infarctul anterior întins se pune în evidenţă prin semne directe în toate derivaţiile precordiale, precum şi în D_I şi D_{II}.

ECG în tulburările electrolitice

E.C.G. permite aprecierea concentraţiei electroliţilor intracelulari.

Hiperpotasiemia se traduce prin P şi R de amplitudine redusă, interval P-R şi baza QRS alungite, T mare, simetric, ascuţit, tulburări de ritm (ritm joncţional). Acest aspect presupune nefropatii acute sau cronice, insuficienţă corticosuprarenală, stare de acidoză.

Hipopotasiemia determină modificări ECG de sens invers celor determinate de hiperpotasiemie; în plus unda U creşte progresiv în amplitudine şi fuzionează cu T (T + U), creînd impresia alungirii intervalului Q-T. Survine în deficitul alimentar de potasiu, poliurie, deshidratări excesive (diaree,vărsături), după tratament îndelungat cu insulină.

Hipocalcemia evoluează cu alungirea Q-T, iar hipercalcemia cu scurtarea intervalului Q-T.

In afara desechilibrelor electrolitice care determină tulburări în repolarizarea ventriculară,modificări ale fazei terminale mai pot fi întîlnite în următoarele condiţii : (fig. 60)

ISCHEMIE--LEZIUNE SUBEPICARDICĂ-			ISCHEMIE-LEZIUNE SUBENDOCARDICĂ-
ISCHEMIE SUBEPICARDICĂ			ISCHEMIE SUBENDOCARDICĂ
ISCHEMIE SUBEPICARDICĂ MINORĂ			LEZIUNE SUBENDOCARDICĂ MINORĂ
PERICARDITĂ ACUTĂ (STADIUL 1)			ISCHEMIE SECUNDARĂ (HIPERTROFIE, BLOC)
ISCHEMIE SECUNDARĂ+ ISCHEMIE PRIMARĂ SUBEPICARDICĂ			ISCHEMIE SECUNDARĂ+ ISCHEMIE PRIMARĂ SUBENDOCARDICĂ
HIPOKALIEMIE			HIPERKALIEMIE
DIGITALĂ			*CHINIDINĂ*

Fig. 60 - Anomalii ale repolarizării ventriculare

- modificări numite "secundare" unor anomalii ale repolarizării ventriculare. Astfel în unele hipertrofii ventriculare şi blocuri complete de ramură, punctul joncţional este discret subdenivelat, iar segmentul ST descendent se prelungeşte cu o undă T asimetrică inversă;

- modificări numite "primare", în condiţiile ischemiei şi leziunilor miocardice de origine coronariană. Supradenivelarea ST traduce leziunea subepicardică, iar subdenivelarea leziunea subendocardică. O undă T ascuţită şi simetrică semnifică : ischemie subepicardică dacă este negativă şi ischemie subendocardică dacă este pozitivă ;

- pericardita, la început supradenivelare concavă a segmentului ST, apoi aplatizarea ST-T, apoi negativarea undei T, dar în formă difuză în toate derivațiile (fig. 61);

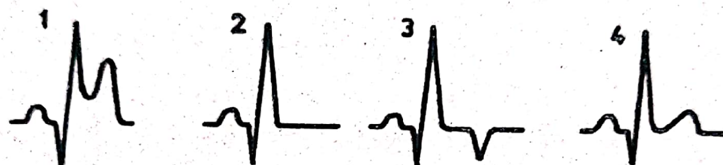


Fig. 61 - Cronologia tulburărilor de repolarizare ventriculară în pericardite : 1- supradenivelare ST; 2- aplatizare ST; 3- negativarea undei T; 4- normal

- anomalii medicamentoase : digitala determină deprimarea segmentului ST mai pronunțată în derivațiile cu complexe ventriculare mari și alungirea intervalului P-R; chinidina modifică precoce faza terminală prin aplatizarea undei T, sau T negativ și determină alungirea intervalului Q-T cu segmentul ST subdenivelat.

2. FONOCARDIOGRAFIA, F.C.G.

Activitatea ritmică a cordului generează o serie de vibrații dintre care unele se percep tactil (ca pulsul arterial sau șocul apexian) iar altele acustic.

FCG este metoda de înregistrare grafică a fenomenelor sonore (zgomote, sufluri, clicuri) produse de inima în acțiune, în funcție de timp. Zgomotele și suflurile generate de inimă se propagă prin diferite planuri ale toracelui, pînă la suprafață, unde se manifestă ca fenomene vibratorii. La suprafață aceste fenomene vibratorii pot fi ascultate cu urechea sau sînt captate de un microfon, amplificate, filtrate și în final înregistrate pe hîrtie.

Filtrele sînt necesare pentru a putea înregistra întreaga gamă de vibrații produse de inimă. Fără filtre, în înregistrare predomină frecvențele joase (produse de zgomote) iar frecvențele înalte (produse de sufluri), fiind amortizate, nu se înregistrează. Filtrele împreună cu microfonul, care transformă vibrațiile acustice în impulsuri electrice constituie partea esențială a unui fonocardiograf.

In practică se folosesc poligrafe ale căror filtre acoperă cel puțin următoarele game de frecvență :

- frecvențe joase 35-50 Hz/sec.
- frecvențe medii joase 70-100 Hz/sec.
- frecvențe medii înalte 140-200 Hz/sec.
- frecvențe înalte 250-400 Hz/sec.

Tehnica de înregistrare. Este nevoie de o încăpere cît mai liniștită, izolată de sursele sonore (zgomote de stradă, aparate electrice în funcțiune în camerele vecine, telefon). Bolnavul va sta cu toracele dezvelit, în decubit dorsal, așezat pe un pat comod, complet relaxat, cu partea superioară a corpului ridicată la un unghi de 30-45^{0} față de orizontală. Pentru a obține o bună cooperare din partea bolnavului, i se va explica pe scurt că examenul nu presupune nici un risc. La copii este necesară uneori, o premedicație sedativă cu 30 minute înainte.

Alegerea focarelor de înregistrare, variază de la caz la caz, în raport cu ceea ce se aude la ascultația cu stetoscopul și

ceea ce merită să fie înregistrat. Majoritatea laboratoarelor folosesc următoarele 4 focare: apex şi spaţiul al IV-lea intercostal parasternal stîng pentru valva mitrală, spaţiul al II-lea intercostal parasternal stîng (focarul pulmonarei) şi drept (focarul aortei) (fig. 62). Dacă un fenomen sonor predomină în alte zone, se va plasa microfonul în acel loc, (focarul Erb, subclavicular stîng etc.).

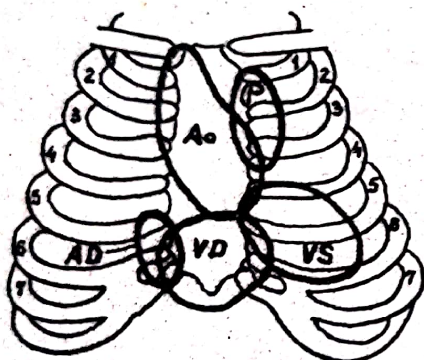


Fig. 62 - Zonele de ascultaţie ale feţei anterioare a toracelui: VS = zona ventriculului stg; VD= zona ventriculului dr.; AD=zona atriului dr.; Ao= zona aortei ascendente; P=zona pulmonarei.

Montarea microfonului pe torace se efectuează după ce s-au fixat electrozii pentru ECG. Inregistrarea D_{II} a ECG se face pe primul canal, deci în partea de sus a hîrtiei şi este absolut necesară pentru aprecierea cronologiei zgomotelor şi a suflurilor şi pentru calcularea anumitor intervale.

Inregistrarea fono se efectuează în "expir relaxat". Bolnavul inspiră adînc, apoi expiră lent şi către sfîrşitul expirului, opreşte respiraţia pentru cîteva secunde. In acest timp (20-30") se inscrie fonocardiograma la un focar, după care bolnavul reia respiraţia. Dacă nu se poate obţine oprirea respiraţiei bolnavul va fi solicitat să respire calm. Respiraţia calmă este preferabilă pentru studierea zgomotului II.

Viteza de înregistrare este de 50 mm/sec., deoarece morfologia suflurilor se apreciază mai bine la această viteză. Pentru fiecare focar se înregistrează un traseu care să conţină cel puţin 3-5 cicluri cardiace corect înregistrate.

Analiza curbelor FCG. Se examinează separat fiecare zgomot sau suflu. Pentru a se putea susţine că un grup vibrator este un suflu sau zgomot real şi nu un artefact, trebuie să fie găsit mereu în acelaşi loc al revoluţiei cardiace, pe tot traseul unui focar.

Trebuie să se precizeze dacă zgomotele sînt normale sau nu, ca amplitudine, durată şi poziţie în ciclul cardiac (cronologia) şi care este originea zgomotelor sau suflurilor supraadăugate (val-

valar, vascular, pericardic sau extracardiac).

Pentru a se putea aprecia originea lor se va analiza localizarea cronologică în cadrul ciclului cardiac (reper ECG), localizarea topografică pe torace a focarului maxim şi a iradierilor, forma şi tonalitatea şi în sfîrşit variabilitatea ca intensitate şi poziţie în raport cu respiraţia sau diferitele teste de încărcare.

Zgomotele normale

Zgomotul I - Z_1 - este situat în dreptul ultimei jumătăţi a complexului QRS şi se înregistrează cu maximum de intensitate în spaţiul al IV-lea intercostal parasternal stîng şi apex. Este format din trei grupe de vibraţii : (fig. 63)

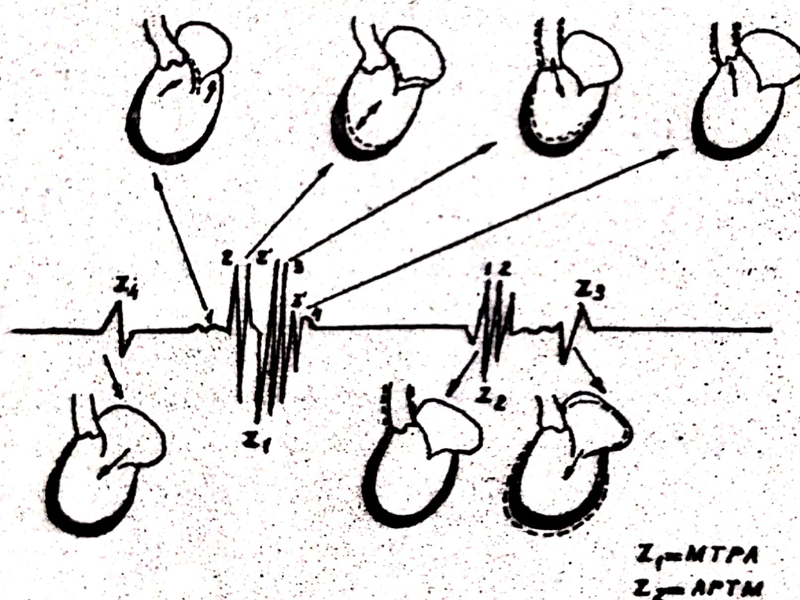


Fig.63 - Geneza zgomotelor cardiace

Z_I: 1-segmentul iniţial de joasă frecvenţă; 2-segmentul mijlociu principal, de frecvenţe înalte dat de închiderea mitralei(M); 2'- închiderea tricuspidei(T); 3 şi 4-segment terminal, de frecvenţe joase, produs de trecerea sîngelui în vasele mari (pulmonară, aortă);

Z_{II}: 1-închiderea valvelor sigmoide aortice (A); 2-închiderea valvelor sigmoide pulmonare (P);

Z_{III}: zgomot muscular de frecvenţe joase, dat de vibrarea pereţilor ventriculari în perioada de umplere rapidă protodiastolică;

Z_{IV}: zgomot atrial.

- segmentul inițial, vibrații mici de frecvență joasă, determinate de intrarea în contracție a miocardului ventricular, în special sting;

- segmentul principal, înregistrat pe frecvențele înalte, cu două componente ample, mitrală (M) cea mai mare și tricuspidă (T), în momentul închiderii valvulelor respective și tensionării. Deschiderea valvulelor sigmoide ale aortei și pulmonare nu se înregistrează

- segmentul terminal, vibrații mici de frecvențe joase ale pereților aortei (A) și pulmonarei (P) sînt produse de trecerea sîngelui în vasele mari (componenta vasculară).

Z_I este amplu la copii, adolescenți, în stenoza mitrală, bloc a-v complet (variabil), P-R scurtat (sub o,12 sec.), extrasistole. Poate fi micșorat la obezi, în emfizem pulmonar, revărsat pleuro-pericardic, insuficiență mitrală, stenoză aortică, infarct miocardic acut, bloc a-V grad I, BRS. Durata Z_I este o,o8-o,12 sec.

Zgomotul II - Z_{II} - apare imediat după sfîrșitul undei T, la o distanță ce variază pînă la o,o4 sec.; se înregistrează cel mai bine în zonele de ascultație ale pulmonarei (spațiul II intercostal parasternal stg).

Z_{II} este format din trei grupe de vibrații, dar din punct de vedere fonocardiografic și clinic, vibrațiile segmentului principal, care provin din închiderea sigmoidelor aortei (A) și ale pulmonarei (P), au rolul principal. Uneori cele două componente principale ale Z_{II} sînt net despărțite (dedublare la baza cordului a Z_{II} prin asincronism sigmoidian). Dedublările fiziologice sînt caracterizate prin accentuarea lor în inspir (o,o4 sec.) și diminuarea pînă la dispariție în expir. Durata totală a vibrațiilor segmentului principal este de aproximativ o,o8 sec. orice creștere peste această limită atrăgînd atenția asupra unor zgomote supraadăugate sau asupra unui suflu protodiastolic.

Zgomotul III - Z_{III} - este determinat de umplerea bruscă a cavităților ventriculare, la începutul diastolei, după deschiderea valvelor atrioventriculare. Apare la o,12-o,18" de la începutul zgomotului I. In mod normal nu se aude (decît eventual la tineri), dar deseori se înscrie pe fonocardiogramă în focarul apexian sub forma a 2-3 oscilații mici, de foarte joasă frecvență.

Zgomotul IV - Z_{IV} - sau atrial, este determinat de umplerea bruscă a cavităţii ventriculare sub influenţa contracţiei atriale. Apare la scurt timp, o,o4-o,12", după sfîrşitul undei P. Se aude rareori (la copii), dar se înscrie pe fonocardiogramă sub forma unor vibraţii de amplitudine mică şi frecvenţă joasă, în focarul apexian.

Zgomotul III şi zgomotul IV, zgomote diastolice, sînt mai ales apanajul oamenilor tineri. Cînd intensitatea lor creşte, devenind audibile, se realizează ritmul de galop. Dacă ritmul este tahicardic, cele două zgomote se pot suprapune, realizînd galopul de sumaţie.

In afara fenomenelor acustice normale ale cordului, FCG poate preciza existenţa dedublărilor zgomotelor inimii sau accentuarea (întărirea) uneia dintre componentele zgomotelor normale, cît şi prezenţa altor fenomene acustice anormale cum sînt : clacmentele, clicurile (vibraţii de frecvenţă mijlocie sau mai înaltă, cu durată foarte scurtă) şi suflurile cardiace.

Suflurile reprezintă fenomene vibratoare cu o durată mai lungă decît a zgomotelor şi cu o reprezentare mai bogată în frecvenţele medii şi înalte. Iau naştere în inimă sau vase, prin următoarele mecanisme reprezentate schematic în fig. 64 .



Fig. 64

Mecanismele de producere a suflurilor

In terminologia curentă utilizată pentru aprecierea poziţiei unui suflu sau zgomot supraadăugat în ciclul cardiac, sistola mecanică ventriculară corespunde distanţei de timp ce desparte începutul Z_I de începutul Z_{II} (fig. 65). Această perioadă de expulzie

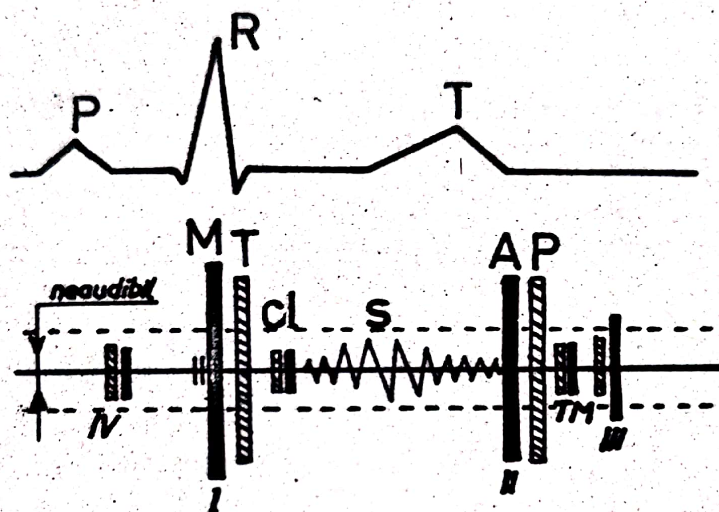


Fig. 65 – Fonocardiograma normală : M=mitrală închidere, T= tricuspidă închidere, Cl= componenta terminală a Z_I (din care se formează clacmentul protosistolic), S= vibraţii sistolice, A= componenta aortică a Z_{II}, P= componenta pulmonară a Z_{II}, TM= tricuspidă şi mitrală deschidere.

ventriculară, este împărţită arbitrar în trei segmente de durată egală, cu limite neprecizabile: protosistolică, mezosistolă şi telesistola. Diastola ventriculară este subîmpărţită în mai multe segmente de durată diferită: protodiastola (de la sfîrşitul Z_{II} pînă la Z_{III}), perioada de umplere rapidă (Z_{III}), mezodiastola (de la Z_{III} la Z_{IV}), perioada contracţiei atriale (Z_{IV}) şi presistola (pînă la Z_I).

Aceşti termeni se utilizează pentru a indica poziţia unui zgomot sau unui suflu: protosistolic, mezosistolic, telesistolic. Termenul de holosistolic (pansistolic) corespunde unui suflu care ocupă toată sistola (fig. 66). FCG permite aprecierea exactă a cronologiei zgomotelor şi suflurilor precum şi a morfologiei acestora (fig. 67).

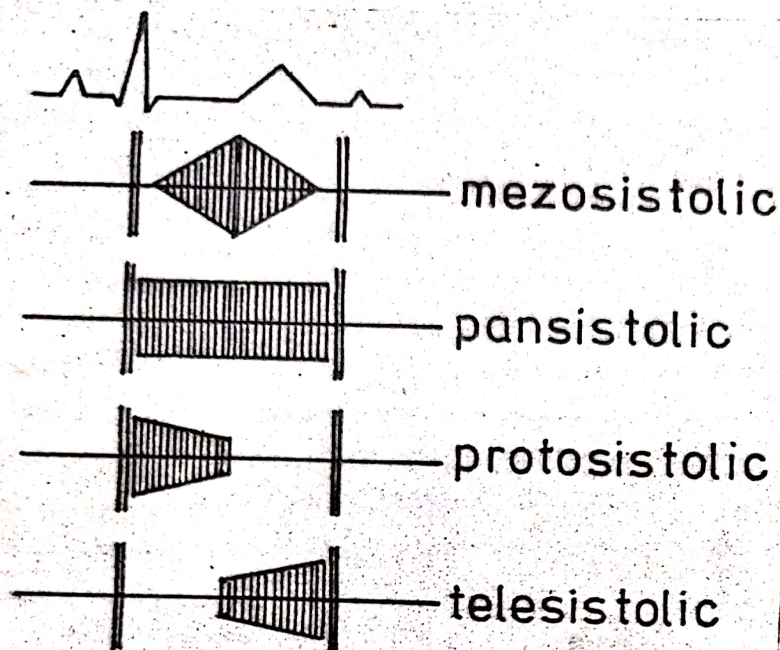


Fig. 66

Clasificarea suflurilor sistolice în raport cu poziţie şi durata lor în sistolă.

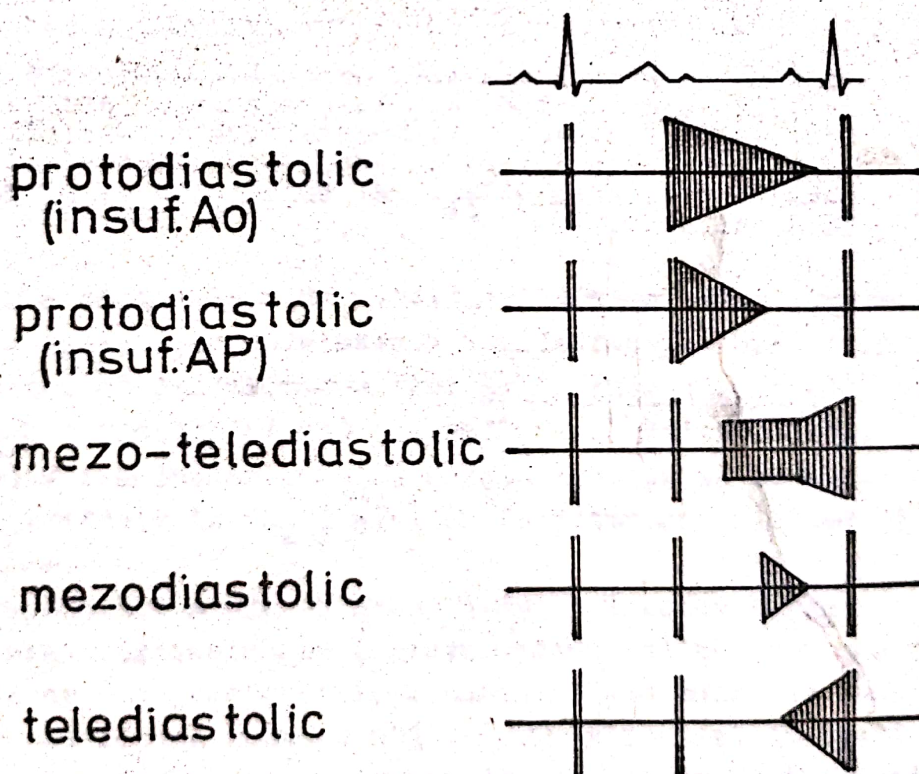


Fig. 67 - Clasificarea suflurilor diastolice în raport cu poziţia şi durata lor în diastolă.

Corespondentul pe torace al focarului de maximă intensitate a unui fenomen vibrator se determină prin compararea amplitudinii înregistrate în diferitele focare, mai ales în frecvențele înalte. După zona unde se înregistrează cu maximum de intensitate se poate preciza originea respectivului suflu : mitral (fig. 68), aortic,

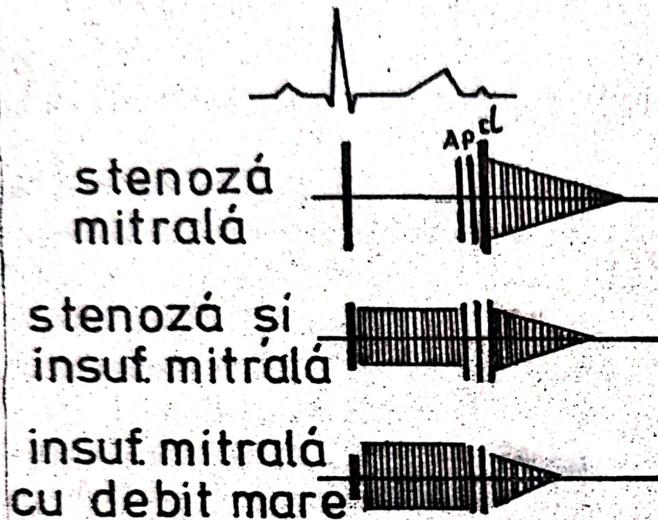


Fig. 68

Suflurile sistolice și diastolice în zona de ascultație a VS.

pulmonar sau o formă de malformație congenitală de cord - persistență de canal arterial-(fig. 69).

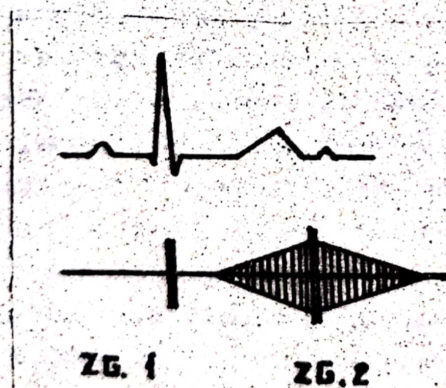


Fig. 69

Suflu sistolo-diastolic (continuu).

Dintre toate elementele normale și patologice ale ascultației inimii suflurile sistolice ridică cele mai dificile probleme de diagnostic. Aceasta deoarece pot exista în cele mai variate cardiopatii valvulare și miocardice, dar pot fi compatibile și cu o inimă sănătoasă (suflu sistolic anorganic).

Diagnosticul unui suflu sistolic anorganic se poate pune pe baza următoarelor date :

a) contextul clinic, radiografia cordului şi ECG normale;

b) locul de producere electiv în focarul pulmonar sau parasternal stîng spaţiul 3-4 intercostal; mai puţin frecvent pot fi întîlnite în focarul apexian şi excepţional în focarul aortic;

c) ocupă numai o parte din sistolă;

d) dispar în ortostatism şi sînt foarte variabile cu respiraţia.

Avantajul major al FCG faţă de ascultaţie este posibilitatea unui examen cronologic în raport cu o serie de curbe de referinţă (sfigmogramă, puls venos) pe baza căruia se poate preciza cu uşurinţă sediul leziunii (valva aortică sau valva tricuspidă). Cu toate acestea ascultaţia corectă a cordului, are o deosebită valoare deoarece prin executarea unor manevre simple, ca modificările respiratorii sau proba Valsalva, permite adesea precizarea sediului, drept sau stîng, al suflului.

3. PULSUL CAROTIDIAN (PC)

PC reflectă variaţiile de volum ale carotidei în cursul ejecţiei ventriculului stîng. Studiul curbei PC sau femural, este indicată pentru completarea diagnosticului FCG, pentru aprecierea gradului de alterare a mecanicei ventriculare, pentru diagnosticul leziunilor valvulare aortice şi sclerozei peretelui aortic.

Principiu. Forma, amplitudinea şi viteza de deplasare a undei pulsatile depind de factorii hemodinamici ai VS (rapiditatea, durata şi mărimea expulsiei) cît şi de cei arteriali, (elasticitatea aortei şi rezistenţa vaselor periferice). Un traductor cu cristal piezoelectric aplicat pe regiunea unde se simte pulsul arterial, transformă vibraţiile mecanice în impulsuri electrice echivalente, care sînt apoi amplificate şi înregistrate. Astfel se obţine sfigmograma carotidiană, femurală sau apexocardiograma.

Tehnica. Pregătirea bolnavului este identică cu cea descrisă la capitolul de fonocardiografie. Subiectul stă culcat pe masa de examen, cu toracele descoperit, avînd electrozii de ECG montaţi pe membre. Capul pacientului stă culcat pe pat fără pernă, cu faţa uşor rotată spre partea unde palpăm artera, cu muşchii gîtului relaxaţi.

Pulsul se palpează în treimea mijlocie a gîtului între muş-

chiul sternocleidomastoidian şi laringe. După ce s-a însemnat locul, se aplică capsula receptoare pe piele şi se apasă delicat pînă se simte prin ea pulsul transmis. Apăsarea nu trebuie să fie prea insistentă, deoarece artera poate fugi de sub capsulă.

Pentru a obţine o curbă corectă, trebuie să se facă mai multe încercări. Inregistrarea propriu-zisă se face cu o viteză de 5o mm/sec. simultan cu ECG şi FCG.

Analiza curbelor. Aspectul PC este foarte apropiat de curba de presiune intraaortică. Morfologia curbei, depinde de rezistenţa periferică, debitul sistolic şi perioada de ejecţie a VS.

Curba PC, normal (fig. 70) este o undă amplă pozitivă, în

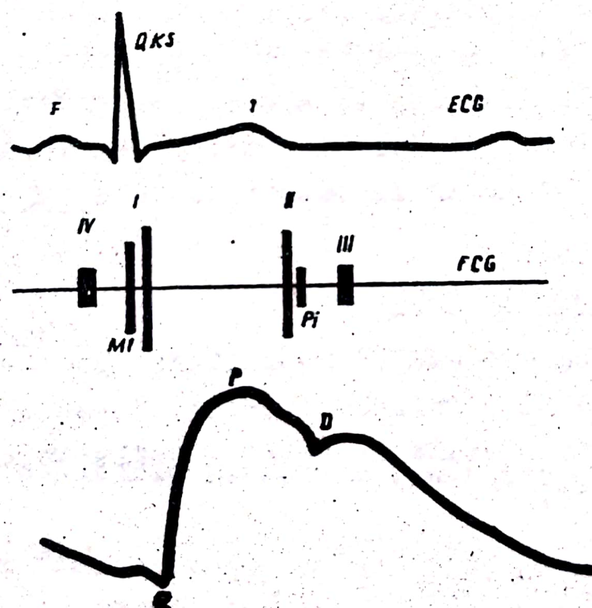


Fig. 70 - Aspectul normal al curbei pulsului carotidian e-deschiderea sigmoidelor aortei (piciorul pantei); P-vîrful pantei ascendente (amplitudinea maximă); D-incizura dicrotă.

timpul ejecţiei sîngelui în aortă. Porţiunea iniţială, anacrotă are o ascensiune rapidă, numită timp de ascensiune "T" (o,1o-o,12 sec.) şi corespunde perioadei de timp de la deschiderea sigmoidelor aortice (piciorul pantei) pînă cînd PC atinge amplitudinea maximă. Panta descendentă, pînă la incizura dicrotă poartă numele de pantă

catacrotă. Incizura dicrotă determinată de închiderea valvulelor sigmoide ale aortei marchează sfîrşitul perioadei de ejecţie a VS. Unda dicrotă este largă şi se datoreşte reflexiei undei sanguine. Punctele cronologice cele mai importante sînt piciorul şi incizura dicrotă, deoarece între aceste puncte este faza de expulzie a VS.

Analiza morfologiei pulsului arterial, poate evidenţia o serie de modificări. Astfel ateroscleroza modifică PC în raport cu gradul leziunilor vasculare, respectiv întîrzie apariţia vîrfului maxim, iar unda dicrotă devine din ce în ce mai ştearsă.

Stenoza valvelor aortice determină vîrtejuri sanguine deasupra obstrucţiei, care apar ca mici oscilaţii neregulate pe curba pulsului carotidian. Cu cît stenoza este mai strînsă, cu atît viteza de creştere a presiunii este mai lentă şi în consecinţă, vîrful maxim al pulsului arterial şi panta ascendentă apar întîrziate.

Insuficienţa aortică se caracterizează printr-o undă amplă a pulsului carotidian, cu versantul descendent abrupt şi unda dicrotă jos situată. Incizura dicrotă este dispărută. Modificarea curbei apare însă numai în insuficienţele valvulare foarte importante.

4. PULSUL VENOS (PV)

Jugulograma sau PV reprezintă înregistrarea pulsaţiilor peretelui venos al jugularei externe. Corespunde aspectului curbei de presiune intraatrială dreaptă şi reflectă activitatea hemodinamică a cordului drept.

Variaţiile de volum ale venelor gîtului sînt influenţate şi de condiţiile de scurgere ale sîngelui spre torace şi atriul drept.

Pe baza morfologiei curbei PV, se poate pune diagnosticul unor leziuni anatomice (leziune tricuspidă, comunicare interatrială). PV este uneori utilizat ca element de referinţă FCG, pentru diagnosticul diferenţial al zgomotelor din perioada diastolică ventriculară.

Tehnica. Un traductor recepţionează pulsaţiile venei şi le transformă în variaţii de curent electric echivalente, ce sînt amplificate şi înregistrate de un electrocardiograf. Din cauza tensiunii scăzute a pereţilor venoşi nu se poate aplica un receptor

direct pe vas, ca la pulsul arterial, ci se utilizează o celulă fotoelectrică. Nivelul cel mai convenabil pentru înregistrare este porţiunea inferioară a venei jugulare drepte la 20-30 mm deasupra extremităţii mediale a claviculei. Se va controla dacă mişcările venei se proiectează corect pe celulă, dacă nu se interpune ceva în drumul razei de lumină. Viteza de înregistrare va fi de 25 mm/sec. sau 50 mm/sec.. Se va înregistra întotdeauna şi o altă curbă de referinţă, cel puţin ECG (preferenţial şi FCG sau PC).

Morfologia jugulogramei. Curba PV este formată din trei unde pozitive (a,c şi v) şi două depresiuni (x,y)(Fig. 71).Undele

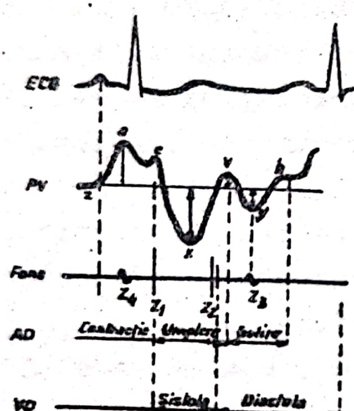


Fig. 71

Jugulograma (pulsul venos); a-contracţia atrială; c-închiderea tricuspidei; x-aspiraţia sîngelui venos spre atriul drept; v-creşterea presiunii în atriul drept şi deschiderea tricuspidei; y-colaps diastolic.

pozitive sînt datorate dilatării pereţilor venei iar cele negative, colaborării venei.

Undă "a" corespunde contracţiei atriale, moment în care fluxul venos se opreşte şi determină dilatarea jugularei. Vîrful undei "a" se proiectează pe ECG în dreptul complexului QRS, după 0,07-0,12" de la începutul undei P.

Unda "c" corespunde debutului contracţiei VD, închiderii tricuspidei sau transmisiei pulsului carotidian (PC). In această perioadă are loc bombarea planşeului atrioventricular spre atriu. Se înscrie după începutul Z_I şi este aproape sincronă cu piciorul pulsului carotidian.

Depresiunea "x" coincide cu sistola VD şi este produsă de trecerea sîngelui din venele jugulare ce se golesc în AD, care se umple. Contracţia ventriculară trage în jos planşeul atrioventricu-

lar şi realizează o aspiraţie a sîngelui venos spre AD.

Unda "v" corespunde creşterii presiunii în AD (partea ascendentă), datorită revenirii planşeului atrio-ventricular la poziţia iniţială după terminarea sistolei ventriculare, cînd vena îşi recapătă calibrul. Deschiderea tricuspidei şi debutul golirii AD în VD, realizează vîrful şi respectiv partea descendentă a undei "v", moment în care sistemul venos se goleşte.

Depresiunea "y", este produsă de umplerea rapidă a VD; vîrful undei corespunde colapsului diastolic.

Deoarece unda a reflectă dinamica pereţilor AD şi mai puţin AS, în fibrilaţia şi flutter-ul atrial poate să dispară, iar depresiunea x devine mai mică decît y. Mărirea în amplitudine a undei a (faţă de c) sugerează o comunicare interatrială mare sau evacuare îngreuiată (stenoza orificiului tricuspidian, sau distensibilitate ventriculară scăzută din cauza hipertrofiei, a insuficienţei miocardice sau pericarditei).

Jugulograma este utilizată şi pentru diagnosticul diferenţial al zgomotelor protodiastolice. Clacmentul de deschidere al valvei mitrale coincide cu panta care uneşte vîrful x cu v, Z_{III} cu panta care uneşte vîrfurile v cu y, iar Z_{IV} cu panta ascendentă a undei a.

II. Metode hemodinamice

Explorarea cardiacă prin metode hemodinamice constă în determinarea următorilor parametri :

1. Tensiunea arterială (TA)
2. Presiunea venoasă periferică şi centrală (Pv)
3. Timpul de circulaţie (Tc)
4. Debitul cardiac (Dc)
5. Cateterismul cardio-vascular.

1. TENSIUNEA ARTERIALA(TA)

TA reprezintă forţa laterală exercitată de coloana de sînge asupra pereţilor arteriali. Este direct proporţională cu minut volumul cardiac şi rezistenţa periferică. Determinarea TA se poate face prin metode directe (intravascular, experimental) sau indirecte prin comprimarea arterei cu o manşetă de aer conectată la un manometru

cu aer (Vaquez-Laubry) sau cu mercur (Kerotcov)(fig. 72).

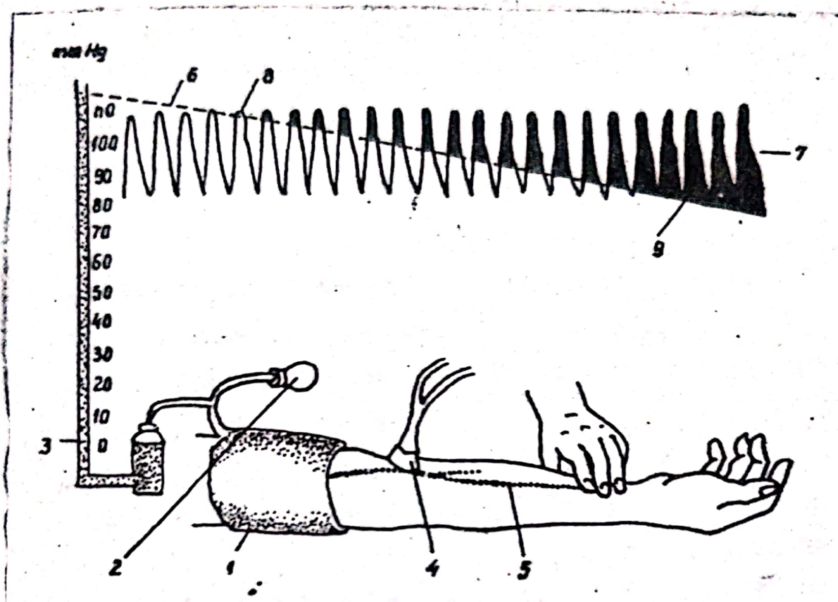


Fig. 72 - Tehnica măsurării tensiunii arteriale.

1- manşetă
2- pară de cauciuc
3- manometru cu mercur
4- stetoscop
5- arteră comprimată
6- presiunea din manşetă care scade lent;
7- oscilaţia presiunii în arteră;
8- tensiunea maximă
9- tensiunea minimă

Principiu. Echilibrarea presiunii sîngelui din arteră cu o presiune exterioară de valoare cunoscută exercitată cu ajutorul unui manşon pneumatic fixat în jurul unui segment de membru cu o bandă inextensibilă.

Presiunea în manşon se obţine prin introducerea şi evacuarea aerului, iar valoarea presiunii este indicată de manometrul etalonat în cm Hg.

Tehnica: aplicarea manşetei golită total de aer se face astfel încît partea de cauciuc să acopere cel puţin o jumătate din partea internă a braţului. Montarea nu trebuie să fie prea largă, ca să nu alunece de-a lungul membrului, dar fără să strîngă, marginea inferioară a manşetei fiind cel puţin la 2,5 cm deasupra plicei cotului. Poziţia bolnavului va fi culcat sau şezînd, cu membrul superior sprijinit pe suprafaţa mesei. Pentru acomodarea pacientului este recomandabilă aplicarea manşetei la intrarea în cabinetul de consultaţie. Plica cotului şi antebraţul vor fi uşor flectate

astfel încît să fie la înălţimea inimii.

Umflarea manşetei se face sub controlul pulsului, pînă la 3o mm Hg deasupra nivelului de dispariţie a pulsului radial. Stetoscopul, de preferat cu diafragmul, se va aşeza pe artera brahială palpată cu policele, la circa 2 cm sub marginea inferioară a manşetei. Se deschide ventilul încet, de aşa manieră încît viteza de comprimare să fie cam 2-3 mm Hg/sec.

Scara tensiometrului cu mercur trebuie să se afle la înălţimea ochilor (raza vizuală perpendiculară). Cifrele citite nu se vor rotunji ci se vor citi exact: 178/105 mm Hg. Intre două citiri se va lăsa un interval de cca 1 minut (manşeta fiind complet decomprimată pentru a evita staza venoasă). Se va ţine seama de ultima dintre cele 3 citiri şi nu de valoarea medie.

Presiunea sistolică sau maximă, se determină la apariţia primelor zgomote arteriale în stetoscop (faza I-a Korotcov) în momentul decomprimării; este valoarea cea mai ridicată în cursul unui ciclu cardiac. După OMS limita superioară a presiunii sistolice este 16o mm Hg la adulţi.

Presiunea diastolică sau minimă, se determină urmărind momentul dispariţiei zgomotelor în stetoscop (faza a V-a Korotcov); este valoarea cea mai joasă înregistrată la scăderea brutală a zgomotelor (după unii autori). După OMS valoarea normală a presiunii diastolice la adult este de 9o mm Hg la femei şi 95 mm Hg la bărbaţi sau 1oo mm Hg după 6o ani, indiferent de sex.

Valorile normale ale TA variază în raport cu vîrsta şi sexul (tabel nr. IX)

De cele mai multe ori, dispariţia zgomotelor Korotcov survine aproape imediat după ce s-a ajuns la presiunea diastolică, alteori însă dispariţia zgomotelor nu apare decît la valori foarte scăzute de presiune. Nu rareori, la persoanele cu distonii vegetative, presiunea diastolică apreciată pe baza dispariţiei complete a zgomotelor este exagerat de mică, sugerînd o insuficienţă aortică. Din acest motiv unii autori recomandă citirea valorii pe manometru în momentul cînd zgomotele diminuă brusc în intensitate şi capătă o tonalitate joasă.

La unii bolnavi hipertensivi există o "gaură ascultatorie"

TABELUL IX

Valorile TA în mm Hg, în raport cu vîrsta şi sexul

Vîrsta (ani)	Tensiune sistolică Bărbaţi	Tensiune sistolică Femei	Tensiune diastolică Bărbaţi	Tensiune diastolică Femei
16	105-135	100-130	60-86	60-85
17	105-135	100-130	60-86	60-85
18	105-135	100-130	60-86	60-85
19	105-140	100-130	60-88	60-85
20-24	105-140	102-130	62-82	60-85
25-29	108-140	102-130	65-90	65-86
30-34	110-145	102-135	68-92	65-88
35-39	110-145	105-140	68-92	65-90
40-44	110-150	105-150	70-94	65-92
45-49	110-155	105-155	70-96	65-96
50-54	115-160	110-165	70-98	70-100
55-59	115-160	110-170	70-98	70-100
60-64	115-170	115-175	70-100	70-100

(după Master şi colab.,cit.Minist.Sănătăţii 1975)

pe o zonă întinsă între presiunea sistolică şi cea diastolică. Ajungînd prin decomprimare lentă la presiunea sistolică, apar zgomotele Korotcov, care dispar la o presiune mai joasă şi reapar înainte de a ajunge la presiunea diastolică. Existenţa acestei zone "mute" poate duce în eroare pe examinator.

Se poate găsi în condiţii normale o creştere cu 3-4 mm Hg a valorilor tensiunii la braţul drept faţă de cel sting (la hipertensivi chiar 40 mm Hg pentru sistolă şi 20 mm Hg pentru diastolă). Deoarece TA este mai mică în clinostatism şi mai mare în ortostatism, se recomandă determinarea obligatorie în ambele poziţii atît în repaus cît şi după efort.

După datele OMS la adulţi există următoarele criterii de încadrare : - normotensivi - - - - - - - - - - - = 140/90 mmHg

- hipertensiune arterială la limită = 140-160/90-95mmHg
- hipertensivi - - - - - - - - - - - = 160/95 mmHg.

2. PRESIUNEA VENOASA Pv

Pv depinde de volumul de sînge din venă şi de tonusul pereţilor venoşi. Volumul de sînge venos depinde pe de o parte, de condiţiile de umplere de la periferie (volumul sanguin circulant) iar pe de altă parte de condiţiile de golire spre cordul drept (contractibilitatea cordului drept, permeabilitatea trunchiului venos şi înălţimea coloanei de sînge de la nivelul examinat pînă la atriul drept).

Măsurarea Pv este indicată pentru aprecierea insuficienţei cordului drept şi a gradului de umplere cu sînge al patului vascular venos.

In condiţii obişnuite se măsoară Pv periferică, intr-una din venele superficiale mari de la plica cotului. Pv centrală este măsurată prin introducerea unui cateter printr-o venă a braţului pînă la nivelul inimii (atriul drept).

Tehnica. Pv periferică se măsoară prin metode indirecte (orientative) şi metode directe (sîngerînde) acestea ultimele cu ajutorul manometrului cu apă, aparatul Moritz şi Tabora, sau cu manometru Claude, utilizat şi pentru determinarea presiunii LCR.

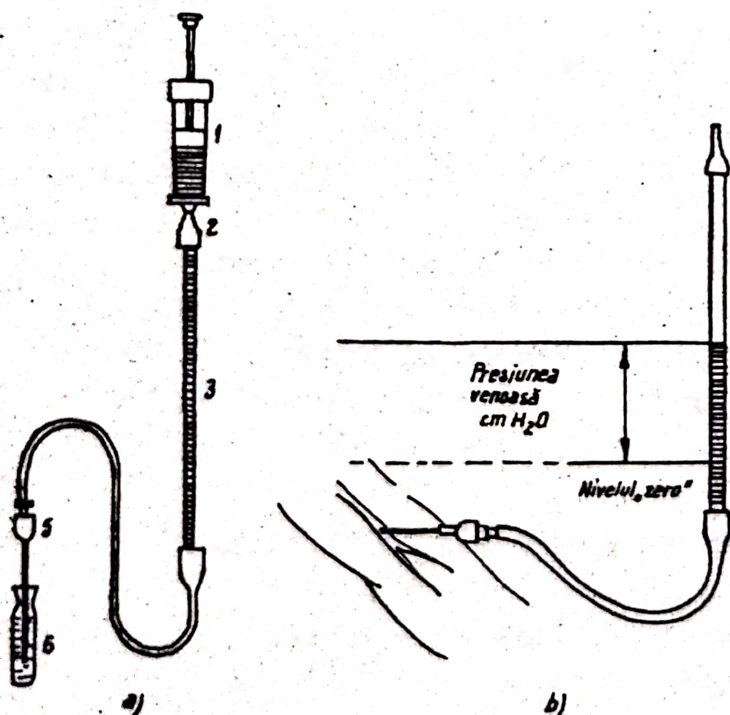


Fig. 73
Manometru cu apă pentru măsurarea presiunii venoase:
a-tehnica de încărcare a manometrului cu soluţie sterilă;
b-măsurarea presiunii în vena braţului.

Manometrul cu apă (fig. 73) este confecţionat dintr-un tub de sticlă sau material plastic de 3o cm lungime, cu diametrul interior de 2-3 mm (pentru a îndepărta efectele capilarităţii), gradat în cm, pus în legătură prin intermediul unor tuburi de cauciuc, pe de o parte cu un rezervor, iar pe de altă parte cu acul de puncţie venoasă. Intregul sistem conţine o soluţie citratată sau fiziologică sterilă.

Bolnavul va păstra un repaus la pat, în condiţii bazale, de cel puţin 3o minute înainte de efectuarea determinării. In timpul probei, va fi în decubit dorsal, iar braţul la care se determină Pv va fi relaxat, în abducţie de 45-6o^0, cu mîna în supinaţie pentru a evita o eventuală compresiune pe vena axilară, plasat în aşa fel încît nivelul puncţiei venoase să corespundă nivelului atriului drept (punctul zero).

Valorile Pv se supun în mare măsură legilor de hidrostatică; deoarece vena formează cu atriul drept un sistem de vase comunicante, coloana de sînge are rolul unei coloane manometrice. Punctul zero de referinţă corespunde cu diametrul toracic antero-posterior la nivelul celei de a IV-a articulaţii condrosternale, dacă examenul se face în ortostatism şi la 6 cm sub unghiul manubriului sternal, dacă se face în clinostatism.

Manometrul prevăzut cu un tub de cauciuc steril şi cu ambou se goleşte de aer prin umplere cu ser fiziologic steril (să nu rămînă bule de aer). Se aplică o pensă imediat deasupra amboului şi cu acul cuplat la manometru se puncţionează vena.
După desfacerea pensei soluţia intră liber în venă (meniscul lichidului din manometru coboară) pînă ce presiunea intravenoasă echilibrează presiunea hidrostatică a coloanei de lichid.

Se măsoară înălţimea coloanei de lichid de la nivelul meniscului pînă la nivelul hidrostatic "zero" care trece prin atriul drept. Valoarea respectivă reprezintă presiunea venoasă în cm apă.

In funcţie de metoda de determinare şi de aparatul utilizat Pv normală oscilează între 4-12 cm apă la plica cotului. Au semnificaţie numai valorile mari ale Pv, arătînd o hipertensiune venoasă care poate fi de cauză cardiacă (stază) sau extracardiacă (obstacole pe vene, compresiuni mediastinale, pericardite, mase

adenopatice din vecinătate, inflamații).

Determinarea comparativă a Pv la membrele superioare și inferioare este importantă pentru a diferenția o presiune venoasă crescută din insuficiența cardiacă dreaptă în care hipertensiunea venoasă este generalizată de o presiune crescută printr-un obstacol pe vena cavă superioară.

De asemeni putem aprecia dacă o hepatomegalie, ascita sau edemul au apărut în contextul unei insuficiențe cardiace drepte sau ca manifestări ale altor boli; în prima situație Pv la membrele superioare va fi crescută.

La persoane sănătoase făcînd manevra Valsalva, Pv crește pînă la 4o cm apă; în insuficiența cardiacă incipientă sau moderată, Pv crește puțin sau nu crește de loc arătînd valori apropiate celei dinaintea probei Valsalva.

In insuficiența circulatorie periferică (stări de colaps) și în șocul de diferite origini cu prăbușirea debitului cardiac Pv scade pînă la valori foarte mici de 3 cm apă. In această ultimă situație mult mai utilă este determinarea Pv centrală prin catetetrism la nivelul atriului drept.

3. TIMPUL DE CIRCULATIE(Tc.)

Prin Tc se înțelege timpul necesar sîngelui ca să parcurgă distanța dintre două puncte ale aparatului circulator. Măsurarea Tc este o metodă simplă, aplicabilă la patul bolnavului. Este indicată pentru decelarea insuficienței cardiace în stadiile sale incipiente.

Variațiile Tc depind de debitul și volumul sanguin circulant. La debite mari Tc scade și invers. Dacă debitul cardiac este constant, Tc variază direct proporțional cu volumul sanguin. Deoarece una din modalitățile de adaptare ale inimii suprasolicitate este creșterea volumului sanguin în amonte, o prelungire a Tc sugerează existența unei insuficiențe cardiace.

Principiul general al determinării Tc este introducerea unor substanțe străine în sistemul venos periferic și măsurarea timpului care trece de la injectarea substanței i.v., obișnuit la plica cotului, pînă la identificarea ei în alt punct al arborelui circulator, acolo unde este recepționată pe baza proprietăților



farmacodinamice specifice.

Pentru aceasta trebuie să ţinem seama de următoarele :

a. Substanţele injectate să fie lipsite de acţiune proprie asupra circulaţiei şi inofensive pentru organism.

b. Proba se face cu subiectul culcat orizontal în repaus la pat de cel puţin 3o minute. In cursul injecţiei i.v. braţul trebuie să se afle la nivelul atriului drept.

c. Trebuie eliminaţi toţi factorii care pot împiedica afluxul venos (veşminte strîmte, poziţie de abducţie).

d. Se aşteaptă 3o secunde de la desfacerea garoului după introducerea acului, pentru a se reface condiţiile necesare unei circulaţii normale.

e. Acul nu va avea un diametru prea mic, iar cantitatea de sînge aspirat pentru a verifica pătrunderea acului în venă trebuie să fie cît mai mică pentru a împiedeca o mărire a volumului substanţei test.

f. Injecţia însăşi trebuie făcută brusc în timp de o secundă.

g. Timpul se determină cu ajutorul unui cronometru. Proba se face înainte şi după un efort cînd valorile sînt mai mici din cauza accelerării vitezei de circulaţie.

h. Respiraţia trebuie să fie ritmică şi liniştită deoarece apneea va determina o prelungire a Tc, datorită stazei venoase realizate prin creşterea presiunii intratoracice.

In mod obişnuit este utilă examinarea timpului de circulaţie al cordului drept (venă periferică-plămîn) şi Tc al cordului stîng (plămîn-artere periferice). Substanţa de elecţie pentru circulaţia dreaptă este eterul, iar pentru circulaţia stîngă azotul inhalat. Ultima metodă necesitînd o aparatură mai complexă este înlocuită în clinică cu determinarea Tc global a cordului drept şi stîng împreună (venă periferică-arteră periferică) cu ajutorul gluconatului de calciu sau cu decolin; scăzînd din Tc global, Tc al cordului drept , se poate deduce Tc al cordului stîng (fig. 74).

Se recomandă să se determine în primul rînd Tc global şi în raport cu rezultatul obţinut se va hotărî dacă este necesar să se măsoare şi Tc cu eter al cordului drept.

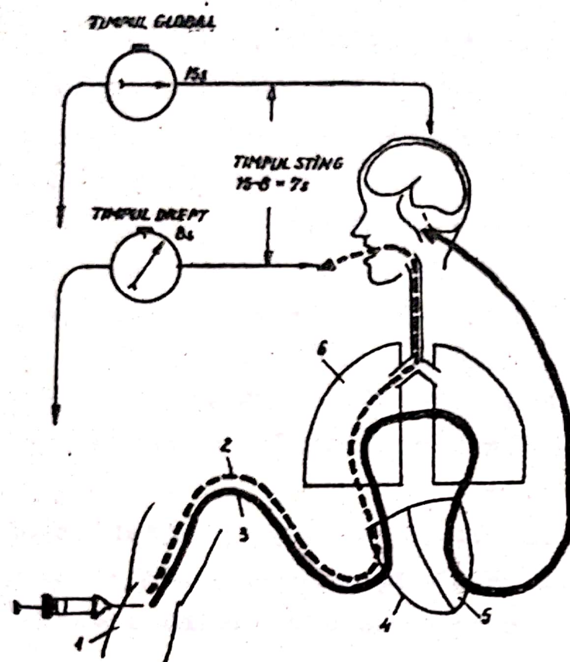


Fig. 74
Timpul de circulaţie al cordului drept (cu eter), timpul de circulaţie global (cu gluconat de calciu) şi timpul de circulaţie al cordului stîng (diferenţa dintre primele):
1- locul injectării;
2- traseul urmat de eter;
3- traseul urmat de gluconatul de calciu;
4- cordul drept;
5- cordul stîng;
6- plămînul

După felul în care este sesizat efectul farmacodinamic specific al substanţei test, metodele de determinare pot fi subiective şi obiective.

a) **Metodele subiective** constau în sesizarea de către bolnav a efectului substanţei utilizate (căldură, gust amar, gust dulce, miros specific). Se utilizează: -eter (o,3 ml eter etilic cu o,6 ml ser fiziologic) injectat rapid în vena cubitală; se cronometrează momentul apariţiei mirosului de eter în aerul expirat. Proba cu eter apreciază timpul de circulaţie braţ-pulmon.

Normal durata Tc cu eter este de 4-8 sec.. Este prelungit în toate cazurile de stază în mica circulaţie; este scurtat în hipertiroidie, anemie, febră.

In cardiopatiile congenitale cu şunt dreapta-stînga (cianogene) prin trecerea rapidă a unei cantităţi mari de eter din inima dreaptă în inima stîngă şi de aici în sistemul arterial central, bolnavul simte brusc o senzaţie de arsuri la nivelul feţei.

- decolin (5 ml soluţie lo %) injectat rapid în vena cubitală, notîndu-se momentul în care bolnavul acuză gust amar. Proba cu decolin apreciază Tc braţ-limbă. Normal durata Tc cu deco-

lin este de 1o-16 secunde, Prelungiri mari, pînă la 45 secunde se observă în insuficienţa cardiacă; în mixedem şi policitemie Tc este moderat crescut. Prezenţa unui şunt dreapta-stînga duce la scurtarea timpului cu decolin.

Alte substanţe folosite mai puţin frecvent în clinică sînt: gluconatul de calciu, nitritul de amil, zaharina.

b) Metodele obiective constau în sesizarea de către medic a efectului specific al substanţei test, prin observaţie sau înregistrarea cu diferite aparate. Aceste metode utilizează :

- fluoresceina (2 ml soluţie 5 %) injectată i.v. determinîndu-se timpul în care la braţul opus sau la picior, apare substanţa fluorescentă, evidenţiată în picăturile de sînge recoltate pe hîrtia de filtru din secundă în secundă şi analizate cu lampa de ultraviolete. Segmentul explorat este variabil : braţ-braţ, braţ-picior, braţ-buze.

Valorile normale ale Tc cu floresceină sînt : braţ-braţ = =25" ; braţ-picior = 25".

- izotopi radioactivi (1-6 milicurie din substanţa radioactivă) injectaţi i.v.. Apariţia radioactivităţii în sectorul vascular cercetat, este constatată de un detector de particule Geiger-Müller. Prin acest procedeu se poate determina orice timp de circulaţie. Timpul braţ-braţ este de 15-2o", braţ-inimă 2-14", venă-arteră corespunzătoare 12-24";

- coloranţi : albastru de metilen (3 ml soluţie 1 %) sau albastru Evans injectat i.v.;

- testul apneei : bolnavul este invitat să facă o apnee de 2o-3o" după care, va efectua respiraţii rapide şi ample ce vor duce la creşterea saturaţiei în O_2 a hemoglobinei. Acest fenomen va fi semnalat după 3-5" de oximetrul plasat pe lobulul urechii (Tc plămîn-ureche).

Pentru a aprecia valoarea clinică a Tc este necesară corelarea cu determinarea Pv. Determinarea Tc braţ-pulmon (eter) şi braţ-limbă (decolin) şi concomitent presiunea venoasă (Pv), se poate afirma dacă este afectată inima dreaptă, stîngă sau o afectare globală. Un timp braţ-limbă alungit, cu timp braţ-pulmon normal şi Pv normală, traduce în general o insuficienţă a inimii stîngi. Prelungirea timpului braţ-pulmon, asociat cu creşterea Pv, caracterizează o insuficien-

ţă a inimii drepte.

4. DEBITUL CARDIAC (Dc)

Dc, sau minut-volum cardiac, este cantitatea de sînge expulzată de fiecare ventricul într-un minut. Determinarea DC se face prin metode foarte variate : clinice, fizice, gazanalitice, bazate pe principiul Fick şi metode care se bazează pe curba de diluţie a coloranţilor.

Metodele clinice se bazează pe determinarea indirectă, a TA maxime, a TA minime şi a frecvenţei cardiace (f) . Pacientul păstrează un repaus fizic de 15 minute. Se măsoară TA sistolică şi diastolică de mai multe ori pînă se găseşte o valoare stabilă.

Debitul cardiac se calculează după formula lui Liljenstrand şi Zander :

$$DC = \frac{Tmax - T\ min.}{Tmax + T\ min.} \times f \times 200$$

Rezultatul se exprimă în ml/min. Metoda este limitată putînd indica doar unele stări cu debit cardiac crescut în repaus (hipertiroidie, distonie neurovegetativă , emoţii, sarcină). La bolnavii cu leziuni cardiace sau la hipertensivi, rezultatele trebuie privite cu mari rezerve.

Debitul cardiac este patologic scăzut în tahicardii paroxistice, fibrilaţie, bloc, mixedem şoc etc.

Metodele fizice se bazează pe determinări radiologice şi sfigmografice ale DC.

Metodele gazanalitice folosesc principiul Fick conform căruia cantitatea de O_2 preluat la nivel alveolar într-un minut, este vehiculată de volumul de sînge ce trece prin plămîni în acest interval de timp, volum egal cu DC. Debitul ventricular drept este identic cu cel stîng, cît timp ventilaţia şi circulaţia sînt echilibrate.

Dacă se cunoaşte consumul de O_2 şi concentraţia în O_2 a sîngelui care intră şi care iese din plămîn se poate deduce debitul sanguin ce străbate plămînul.

Metoda Fick directă este o metodă sîngerîndă ce constă

în cateterismul cordului drept (cateter introdus pe cale venoasă pînă în artera pulmonară) și puncționarea unei artere periferice (humerală, radială, sau femurală), pentru determinarea concentrației gazelor. După ce se restabilește ritmul cardiac și ventilator, se începe simultan recoltarea aerului expirat într-un sac Douglas, sau prin spirometrie, cu recoltarea lentă a probelor de sînge din artera pulmonară și artera periferică. Durata recoltării aerului expirat se cronometrează, aproximativ 5 minute; pe baza acestui aer expirat se determină consumul de O_2. Probele de sînge sînt analizate prin metoda Van Slyke sau colorimetric.

Se utilizează următoarea formulă de calcul :

$$DC = \frac{\text{consum } O_2\text{/minut (ml)}}{\text{dif.arterio-venoasă } O_2\text{(vol\%)}} \cdot 100$$

Exemplu : consumul de O_2 = 250 ml/minut; concentrația O_2 în sîngele arterial = 19 vol%; concentrația O_2 în sîngele venos extras prin cateter = 14 vol % :

$$\frac{250}{19-14} \cdot 100 = 50 \cdot 100 = 5000 \text{ ml/min.} = 5 \text{ l/min.}$$

In mod normal, debitul pulmonar este egal cu cel sistemic. In cardiopatii cu scurt circuit, cele două circulații nu au debite identice.

Valoarea medie a DC la adult este între 5,5 l/min - 5,6 l/min., debitul sistolic 80-90 ml iar diferența arterio-venoasă de 4,0-4,5 volume O_2 la 100 ml sînge. Metoda Fick este socotită cea mai exactă dar este puțin folosită datorită dificultăților tehnice. Pot apare valori eronate dacă subiectul are aritmie cardiacă sau respiratorie, este anxios sau agitat.

5. CATETERISMUL CARDIOVASCULAR

Prin cateterism cardiovascular se înțelege introducerea unei sonde cateter din material plastic, în circuitul vascular și apoi la nivelul inimii, în scop diagnostic sau terapeutic.

Simpla introducere a sondei nu permite decît aprecierea

traiectului şi a permeabilităţii circuitului vascular, dar prin intermediul cateterului se poate explora direct organul vizat. Astfel, măsurînd presiunile intracavitare, recoltînd probe de sînge pentru analiza concentraţiei gazelor, injectînd substanţe de contrast pentru angiografii (coronografie) sau coloranţi pentru tehnica curbelor de diluţie etc., se pot aprecia condiţiile hemodinamice de scurgere, rezervele funcţionale şi conformaţia patului circulator.

Cateterismul, cu toate tehnicile adjuvante, este o metodă complexă de examen, care implică o aparatură pretenţioasă şi un personal experimentat. Este mijlocul cel mai exact de investigare a leziunilor anatomice şi funcţionale circulatorii fiind indicat ori de cîte ori diagnosticul de certitudine nu poate fi pus prin metode indirecte de explorare.

Principiu. Sonda exploratoare se introduce prin puncţie transcutană sau descoperire chirurgicală a unui vas arterial sau venos. Sonda este împinsă spre regiunea care trebuie examinată, sub control radiologic (sonda radioopacă).

Tehnica. Cateterismul se face pe nemîncate şi în afara perioadei menstruale. De obicei se efectuează cu anestezie locală. La copii mici se face o anestezie i.m. cu barbiturice.

Calea de acces venoasă: pentru adulţi cu leziuni mitrale sau pulmonare se preferă vena mediobazilică a membrului superior stîng la plica cotului, iar la bolnavii cu cardiopatii congenitale şi la copii vena safenă internă dreaptă (la nivelul crosei).

Calea de acces arterială : se preferă artera femurală atît pentru explorarea aortei şi a ventriculului stîng cît şi pentru angiografiile viscerale sau ale membrelor.

Dacă în timpul unui cateterism venos trebuie să se măsoare presiunea şi oximetria arterială, se puncţionează cu un ac subţire artera adiacentă venei sau artera radială la nivelul pumnului.

Tehnicile complementare cateterizării aparatului cardiovascular în scopul obţinerii unui diagnostic complet includ de obicei :

- controlul continuu pe osciloscop catodic, cu înregis-

trarea periodică pe hîrtie a ECG, într-o derivație periferică obișnuită, pentru prevenirea incidentelor și pentru a avea o curbă de referință pentru presiuni ;

- măsurarea cu ajutorul electromanometrului a presiunilor din cavitățile în care pătrunde vîrful sondei (tabel X).

TABEL Nr. X

Valorile normale ale presiunilor intracavitare, în mm Hg.

Cavitatea cardiacă	Presiunea sistolică	Presiunea diastolică	Presiunea medie
Atriul drept	4- 6	-2 ...+ 2	2- 5
Ventriculul drept	22-30	0 - 2	-
Artera pulmonară	22-30	7 - 12	8-17
Capilar pulmonar	8-12	4 - 8	5-15
Atriul stîng	4-10	-2 + 2	5-12
Ventriculul stîng	70-140	4 - 12	70-105

- recoltarea probelor de sînge la diferite nivele, pentru calcularea debitului sanguin, decelarea scurtcircuitelor dreapta-stînga sau stînga-dreapta și a insuficienței respiratorii pulmonare ;

- măsurarea consumului de oxigen pentru calcularea debitului cardiac după metoda Fick.

Facultativ explorarea se poate completa cu :

- angiografia pentru diagnosticul diferențial al unor malformații congenitale sau pentru explorarea unor sectoare circulatorii în care nu s-a putut introduce sonda ;

- FCG intracavitară cu ECG intracavitară, studiul potențialelor hisiene, iar prin introducerea unui electrod stimulator (pacemaker) pentru tratarea unor aritmii, blocuri sau în vederea monitorizării unor bolnavi.

III EXPLORAREA FUNCTIONALA A VASELOR

Sistemul vascular este un factor important al circulației, asigurînd transportul și distribuirea sîngelui la țesuturi. Probele funcționale ale circulației periferice sînt necesare pentru diagnosticul diferențial al diverselor afecțiuni cu răsunet vascular, cît și în diagnosticul precoce al afecțiunilor vasculare.

Astfel într-un sindrom de ischemie periferică (scăderea irigației) trebuie să se precizeze locul și gradul obstrucției arteriale, cît și importanța factorului spastic. Scăderea fluxului sanguin arterial se poate aprecia indirect prin scăderea temperaturii cutanate, testul ischemiei palmare sau plantane, etc. Locul obstrucției marelor artere poate fi stabilit palpînd pulsul arterial sau mai exact prin oscilometrie arterială.

In cazul unei ischemii datorită afectării numai a arterelor mici distale, diagnosticul poate fi obiectivizat prin alterarea curbei pulsului arterial digital fotopletismografie.

A. Tehnici de explorare a arterelor periferice

1. Testul ischemiei cutanate

Metoda este indicată pentru descoperirea unui deficit de irigație a membrelor, în diagnosticul diferențial al durerilor provocate de arterită sau a celor datorate unei nevrite sau unui proces reumatic. Determinarea se bazează pe faptul că un sistem arterial suficient în repaus devine insuficient în efort, irigația sanguină nemaiputînd asigura cerințele periferiei. De aceea în efort apare durere, paloare cutanată și colaps venos.

Tehnica : bolnavul, după un repaus de 30 minute cu picioarele dezvelite, va ridica membrele inferioare la o poziție aproape verticală și va executa rotații ample din articulația tibio-tarsiană, pînă cînd obosește. Examinatorul sprijină membrele inferioare. După terminarea efortului, bolnavul lasă picioarele să atîrne în jos la marginea patului.

Pentru membrul superior, metoda este identică, doar că se ridică deasupra capului iar efortul constă în strîngerea și deschi-

derea repetată de cel puțin 30 de ori a pumnului.

La coborîrea membrelor inferioare apare o roșeață evidentă a pielii în maximum 1-2" (hiperemie reactivă), iar venele încep să se umple într-un timp mai scurt de 5".

Dacă există o insuficiență circulatorie arterială, apar dureri în timpul efortului, astfel că durata scade sub 10', pielea devine albă (ischemie), în special la plantă sau mînă, iar pulsul arterelor periferice afectate dispare. Fenomenele apar mai evidente cînd se compară un membru sănătos cu unul bolnav. La coborîrea membrelor după efort, paloarea persistă mult timp, roșeața apare tîrziu sau de loc, iar venele se umplu după 5-8".

2. Oscilometria arterială

Oscilometria reprezintă metoda obiectivă de determinare a amplitudinii pulsului arterial. Amplitudinea maximă a pulsului (indicele oscilometric) depinde de debitul sanguin, de presiunea arterială, rezistența periferică și elasticitatea vasului.

In clinică, se recomandă oscilometria pentru decelarea obstrucțiilor și a anevrismelor arteriovenoase și în general pentru cercetarea permeabilității trunchiurilor arteriale ale membrelor.

Principiu. La fiecare pulsație a arterei principale, în manșeta pneumatică montată în jurul membrului apare o mică creștere de presiune. Cu cît pulsul este mai amplu cu atît variația de presiune din manșetă este mai mare. In mod normal peretele arterial oscilează foarte puțin sub influența undelor sistolice. Dacă se crează însă o contrapresiune exterioară printr-o manșetă elastică, se obțin oscilații. Oscilațiile devin maxime cînd presiunile din interior și exterior tind să se egalizeze. Astfel amplitudinea maximă apare cînd presiunea de fond din manșetă este egală cu presiunea diastolică arterială, respectiv cînd artera este complet comprimată în diastolă sau cînd este complet deschisă în sistolă.

Aparatură. Oscilometrul Pachon (fig. 75, 77) este compus dintr-o manșetă care conține două camere pneumatice C_1 și C_2. Camerele pneumatice sînt legate separat prin intermediul unor tuburi de cauciuc, de cutia manometrică, respectiv cu cele două camere de presiune separate printr-o membrană (capsula aneroidă), dar care pot comunica între ele prin intermediul robinetului R. Membrana elastică

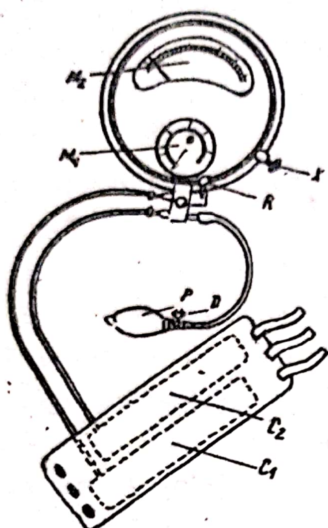


Fig. 75 - Oscilometrul Pachon: x- şurub pentru reglarea poziţiei de repaus a acului indicator din manometrul M_2.

a capsulei aneroide este prevăzută cu un ac indicator al oscilaţiilor. Amplitudinea oscilaţiilor (acului indicator) este stabilită pe o scară etalonată arbitrar, specifică fiecărui aparat. Această membrană nu rezistă la diferenţe mari de presiune încît este necesar ca în timpul modificărilor de presiune din manşetă cele două camere să comunice între ele (robinetul R deschis) pentru ca presiunea să fie egală pe cele două suprafeţe ale membranei.

Presiunea absolută din camerele de cauciuc se citeşte pe manometrul M_1, iar oscilaţiile arteriale pe manometrul M_2.

Tehnica. Bolnavul trebuie să fie în repaus, aşezat în decubit dorsal de cel puţin 15 minute. Manşeta fiind montată (cu tubulatura de cauciuc în jos) şi robinetul R de legătură dintre cele două camere ale manometrului diferenţial deschis, se creşte presiunea în manşetă pînă ce dispare pulsul periferic. După ce presiunea citită pe manometrul M_1 este riguros constantă (nu există scăpări), se închide robinetul R şi se citeşte amplitudinea oscilaţiilor pe manometrul M_2. De obicei, în condiţiile unei presiuni ce depăşesc valorile presiunii sistolice, acul indicator M_2 nu prezintă oscilaţii. Apoi se deschide robinetul R, se scade presiunea în manşetă treptat, cu cîte 10 mm mercur cu ajutorul robinetului de decomprimare al parei de cauciuc şi după închiderea robinetului R se repetă citirea oscilaţiilor pe manometrul M_2. Odată cu decomprimarea treptată se observă că amplitudinea oscilaţiilor creşte, pînă se atinge valoarea maximă a amplitudinii, ceea ce constituie i n d i c e l e o s c i l o m e t r i c. Aceste oscilaţii corespund presiunii medii arteriale.

Măsurarea indicelui oscilometric se face în zona simetrice

la membrele inferioare, obişnuit în 1/3 inferioară şi 1/3 superioară a gambei şi în 1/3 inferioară a coapsei; la membrul superior, aceleaşi determinări se pot face în segmentele corespunzătoare. Se poate înscrie curba oscilometrică (fig.76) sau obişnuit se înregistrează numai valorile indicelui oscilometric (IO).

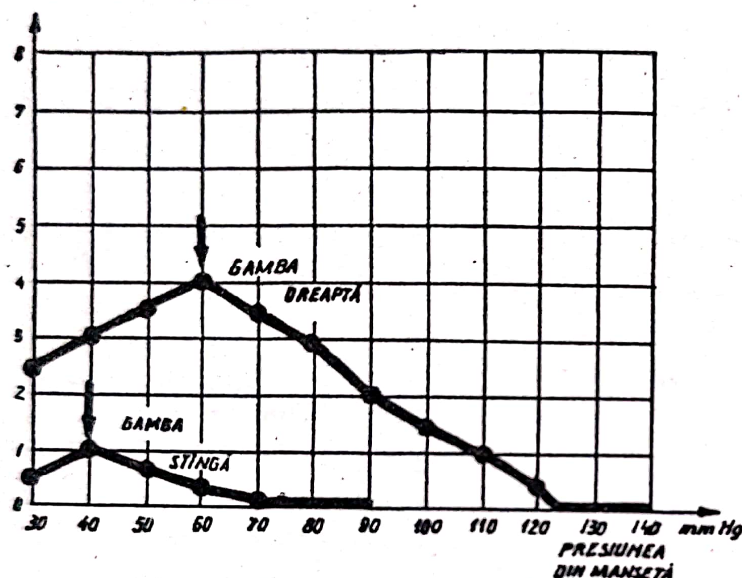


Fig. 76.
Curbe oscilometrice : amplitudinea oscilaţiilor arteriale la diferite presiuni de comprimare a gambei drepte (normale) şi a gambei stg. (distal de obstrucţie). Săgeata indică momentul citirii.

Valorile normale ale indicelui oscilometric sînt variabile de la individ la individ, precum şi la acelaşi bolnav, în raport cu condiţiile de examinare (nerespectarea ambianţei termice de confort, a repausului prealabil etc.) şi cu tipul aparatului. Amplitudinea oscilaţiilor diminuă de la coapsă, respectiv braţ, spre segmentele distale ale membrelor.

Avînd în vedere marea variabilitate a normalului, cunoaşterea valorilor absolute este mai puţin importantă decît compararea indicelui oscilometric între două regiuni simetrice. Diferenţe mai mari de 2 diviziuni între un membru şi altul (la acelaşi nivel) indică o leziune a trunchiului principal. Deasupra leziunii oscilaţiile sînt ample, sub leziune sînt diminuate (fig. 78).

O scădere a oscilaţiilor sau o abolire a lor la nivelul unuia din membre, indică o obstrucţie în segmentul superior locului unde s-a făcut oscilometria. In primul caz este o obstrucţie vasculară cu circulaţie colaterală bună, iar în caz de abolire totală a oscilaţiilor, nu există circulaţie colaterală.

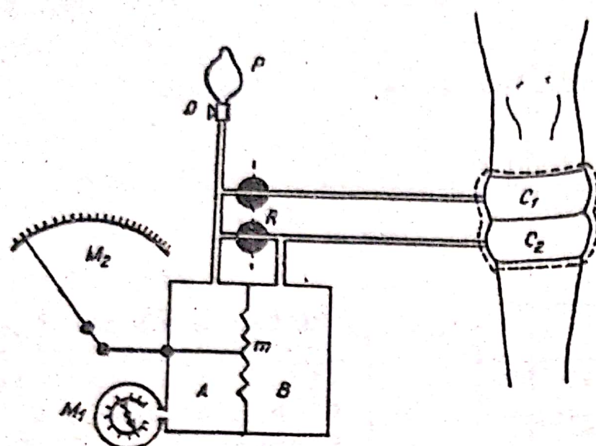


Fig. 77 - Schema oscilometrului Pachon.

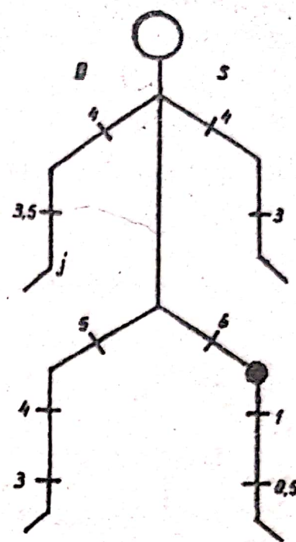


Fig. 78 - Schema corpului cu indicarea valorilor indicelui oscilometric la diferite nivele în condițiile obstrucției arterei poplitee stîngi.

Variații fiziologice pot apare în raport cu:

- sediul determinării, la membrele inferioare IO este mai mare cu 2-3 cm Hg decît la cele superioare; spre rădăcina membrelor, IO este mai mare cu 2-3 cm Hg decît la extremitatea lor;
- dimensiunile stratului musculoadipos, IO scade în funcție de grosimea acestui strat;
- tonusul neurovascular, frigul crește tonusul și scade indicele oscilometric (IO), iar căldura invers.

Variații patologice

Variațiile patologice pot consta în:

- dispariția oscilațiilor: obliterarea arterială (organică, spastică, mixtă); scleroza pereților vasculari cu pierderea totală a elasticității lor;
- reducerea oscilațiilor: obliterare arterială parțială, reducerea elasticității pereților arteriali, sindroame asfixice periferice (Raynaud), coarctația aortei;

- creşterea oscilaţiilor: în hipertensiunea arterială (stadiul neurogen), hipertiroidism, în insuficienţa aortică, deasupra unui obstacol arterial, după simpatectomie periarterială.

Dacă se face şi oscilometria după efort (40 de ridicări pe vîrfuri) şi se compară cu oscilometria în stare de repaus, se constată că oscilaţiile cresc în porţiunea distală a gambei cu 1/4-1/2 faţă de amplitudinea anterioară.

Erori : orice mişcare a bolnavului sau aplicaţii nesimetrice a manşetelor, pot da valori eronate.

Deoarece oscilometria explorează exclusiv circulaţia magistrală nu şi cea colaterală valori normale ale oscilometriei nu exclud existenţa unei leziuni arteriale distale a vaselor mici.

3. Fotopletismografia digitală

Principiu. Variaţiile de volum ale unui deget sînt recepţionate cu ajutorul unei celule fotoelectrice aplicate pe piele, care înregistrează variaţiile de absorbţie a luminii de către masa de sînge pulsatilă (pletismografie indirectă). Celula fotoelectrică recepţionează variaţiile de lumină şi le transformă în curent electric, care este apoi amplificat şi înregistrat de un aparat de tip ECG.

Tehnica relativ simplă şi rapidă are o valoare practică importantă pentru examenul de rutină al leziunilor vasculare arteriale. Este utilizată numai pentru examinarea reţelei sanguine din piele.

Tehnica. Degetul pacientului este astfel interpus între un bec şi celula fotoelectrică încît sursa luminoasă să fie pe patul unghial iar celula pe faţa opusă. Unghia nu trebuie să fie dată cu ojă. Se protejează celula fotoelectrică de lumină puternică, în special cea artificială, care induce paraziţi.

Fotopletismograma se înregistrează simultan cu o derivaţie ECG de referinţă. Pentru a se putea face o comparaţie corectă este ideal ca înregistrarea să se efectueze simultan la ambele membre.

Curba pulsului digital se aseamănă cu cea a pulsului arterial, respectiv are o pantă ascendentă anacrotă, un vîrf şi o pantă

descendentă dicrotă. O curbă normală prezintă un vîrf ascuţit ce apare în primul sfert a ciclului. Prima jumătate a pantei descendente este curbă cu concavitatea în sus, corespunzător inciziunii dicrote a pulsului arterial, după care apare o undă pozitivă largă şi plată, unda dicrotă (fig. 79).

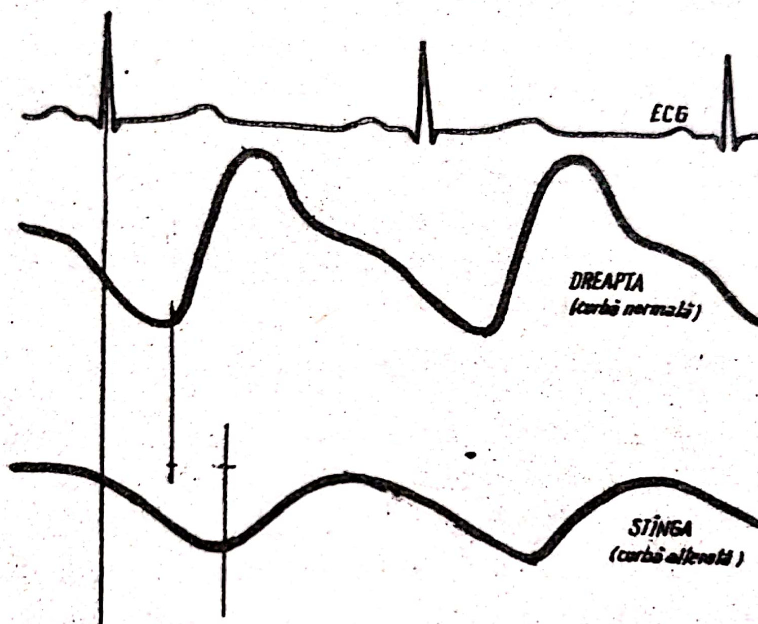


Fig. 79 - Fotopletismograma normală (haluce drept) şi alterată (haluce stîng).

In cazul unei obstrucţii arteriale (dar cu circulaţie colaterală) panta ascendentă este convexă în sus. Unda este mai aplatizată şi mai întîrziată în general (în raport cu ECG) faţă de fotopletismograma membrului sănătos.

4. Arteriografia

Arteriografia este metoda de explorare radiologică a arterelor cu ajutorul unor substanţe de contrast. Examenul este indicat la bolnavii cu insuficienţă circulatorie evidentă, la care se ridică problema unei intervenţii chirurgicale reparatorii pe trunchiurile mari sau în cazurile de anevrism arteriovenos periferic.

Substanţa de contrast se injectează în lumenul arterei femurale cu ajutorul unui ac gros, în aorta abdominală prin puncţie translombară sau prin intermediul unui cateter introdus iniţial în artera femurală sau humerală. Pe filmele radiologice se poate vedea

foarte clar trunchiul arterial principal care alimentează membrul, locul obstrucției sau al îngustării lumenului, circulația colaterală și reumplerea capătului distal al arterei sub obstrucție.

In arterioscleroză se observă modificări de contur ale peretelui vascular (neregularitățiI de umplere, îngustări sau dilatări), chiar la arterele care nu sînt încă obstruate de procesul trombotic.

B. <u>Tehnici de explorare a venelor</u>

1. <u>Proba garourilor</u>

Metoda este indicată bolnavilor cu varice mari ale membrelor inferioare pentru precizarea mecanismului care determină dilatarea varicoasă. Cu ajutorul acestei probe, se face diagnosticul diferențial între varicile primar fără insuficiență valvulară a comunicantelor, și varicele secundar unei insuficiențe a venelor profunde (insuficiența perforantelor).

Principiu. Se măsoară timpul de umplere a rețelei varicoase la trecerea de la clinostatism (vene golite) la ortostatism. In ortostatism, normal, venele se umplu cu sînge de jos în sus iar în mod patologic de sus în jos, prin refluarea sîngelui.

Dacă nu există o insuficiență a valvelor comunicante sau perforante timpul de umplere este lung, peste 35". Dacă numai venele perforante sînt insuficiente, timpul de umplere este mai scurt, între 10-30". Dacă există însă o insuficiență a venelor comunicante, atunci umplerea varicelor se face rapid de sus în jos în 1-10".

Cu ajutorul unui garou montat sub vena comunicantă suspectată ca insuficientă, se întrerupe eventualul reflux de sînge prin această venă. Schimbînd poziția garoului la diferite nivele, se poate preciza locul insuficienței valvulare (fig. 80).

Tehnica. Timpul I. Bolnavul stă în decubit dorsal și ridică membrul inferior în sus. In această poziție venele varicoase se golesc. După ce s-au golit venele, subiectul se dă brusc jos din pat și stă în picioare. Se măsoară cu un cronometru timpul necesar umplerii venelor varicoase.

Dacă timpul de umplere este peste 35", înseamnă că bolnavul are varice simple, necomplicate cu insuficiența valvelor. Dacă timpul este sub 35" înseamnă că există o insuficiență a venelor comunicante sau perforante. Pentru a preciza tipul de vene insuficiente se

trece la timpul al doilea.

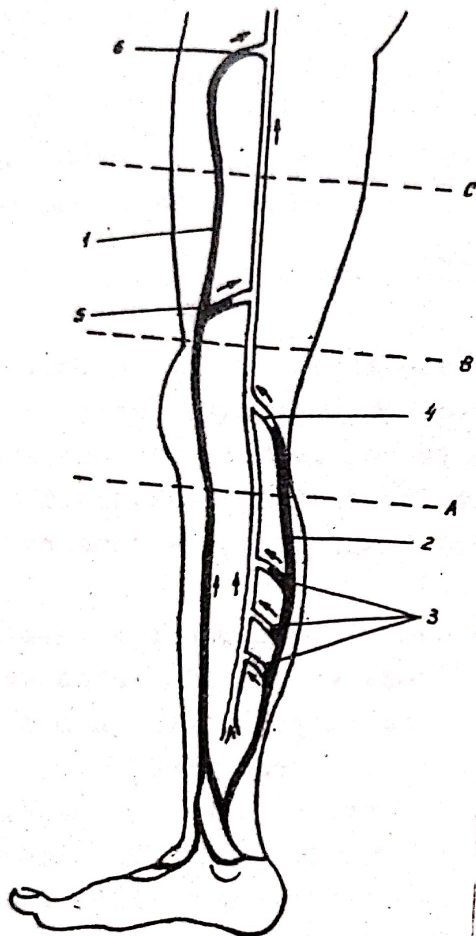


Figura 80

Schema rețelei venoase profunde (în alb) și a rețelei venoase superficiale (în negru) a membrului inferior. Săgețile indică sensul normal de scurgere a sîngelui.

1. vena safenă internă;
2. vena safenă externă;
3. venele perforante;
4. comunicanta venei safene;
5. comunicanta canalului Hunter;
6. comunicanta venei safene interne.

Liniile punctate reprezintă nivelele la care se aplică cele trei garouri (A,B și C)

T i m p u l II. Bolnavul se culcă și își ridică membrul inferior în sus. Se pune un garou imediat sub genunchi (A) și unul imediat deasupra genunchiului (B). Aceste garouri se strîng suficient de mult pentru a opri circulația venoasă superficială, dar nu atît de mult încît să stînjenească circulația arterială, Subiectul se ridică apoi în picioare și se măsoară timpul de umplere a varicozităților înainte și după scoaterea garoului de sub genunchi.

Dacă varicele s-au umplut în mai puțin de 35", în condițiile existenței celor două garouri, înseamnă că venele perforante ale gambei sînt insuficiente. Dacă timpul de umplere este de peste 35" înseamnă că venele perforante sînt suficiente iar comunicanta insu-

ficientă trebuie căutată la un nivel mai sus. Se repetă golirea venelor, se scoate garoul de sub genunchi şi se trece în ortostatism; dacă varicele se umplu rapid de sus în jos, în 1-1o", înseamnă că valva venei safene mici este insuficientă. Dacă timpul de umplere este normal se trece la timpul al treilea.

T i m p u l III. După ce se scoate garoul de deasupra genunchiului, bolnavul se întinde în pat şi îşi goleşte din nou venele varicoase. Se aplică un garou imediat sub crosa safenei mari, la aproximativ jumătatea coapsei (C). După ridicarea în ortostatism se măsoară timpul de umplere.

Dacă timpul de umplere a varicelui este sub 35" şi de sus în jos, înseamnă că există o comunicantă insuficientă situată între vena safenă mică şi cea mare (comunicanta canalului Hunter). Dacă timpul de umplere este de peste 35" înseamnă că valva de la nivelui crosei venei safene mari este insuficientă fapt demonstrabil şi prin scoaterea garoului cînd apare un reflux venos de sus în jos ce umple venele în mai puţin de 1o".

2. <u>Proba la efort</u>

Proba la efort a lui Perthes se recomandă bolnavilor, cu varice ale membrelor inferioare la care se suspectează o insuficienţă a reţelei venoase profunde.

Tehnica. Bolnavul fiind în ortostatism, cu varicele destinse, se pune un garou deasupra genunchiului (B), pentru oprirea circulaţiei venoase superficiale. Bolnavul începe să meargă prin cameră într-un ritm susţinut timp de 1o-2o minute. Se controlează gradul de destindere a venelor varicoase imediat după efort.

Dacă venele varicoase se golesc după efort, înseamnă că sistemul venos profund nu este lezat şi venele perforante sînt suficiente. Dacă venele varicoase se destind mai mult după efort faţă de repaus (mai ales dacă apare şi o durere la mers), înseamnă că scurgerea sîngelui în sistemul profund este stînjenită (probabil printr-o obstrucţie venoasă), iar venele perforante sînt insuficiente. Dacă venele varicoase rămîn de aceleaşi dimensiuni ca şi înainte de proba de efort, înseamnă că sistemul venos profund este permeabil dar cu valvele distruse, iar venele perforan-

te sînt insuficiente.

3. Testul Lowenberg

Se aplică manşeta unui aparat de tensiune sau a oscilometrului, deasupra locului pe care îl suspectăm de o flebită sau o tromboză, în partea proximală a gambei şi mărim treptat presiunea pînă la 2oo mmHg.

Normal presiunea de 2oo mm Hg este suportată fără dureri. Dacă la o presiune cuprinsă între 8o-15o mm Hg apare o senzaţie dureroasă este vorba de prezenţa unei flebite, tromboflebite sau tromboze.

4. Flebografia

Flebografia reprezintă radiografia sistemului venos opacifiat cu ajutorul unor substanţe de contrast. Această metodă este indicată în mod special pentru explorarea sistemului venos profund al membrelor. Substanţa de contrast poate fi introdusă într-o venă superficială sau profundă în ţesutul spongios al osului sau într-o arteră, în sensul de circulaţie al sîngelui(anterograd) sau contracurentului (retrograd).

Pentru evidenţierea refluxului valvular venos se indică flebografia retrogradă. Pentru reţeaua profundă se injectează substanţa de contrast în vena femurală, iar pentru reţeaua superficială, în crosa safenei mari. Radiografia se face în ortostatism sau în decubit dorsal cu comprimarea capătului proximal al venei injectate.

Pentru studierea morfologiei venelor şi a permeabilităţii lor se recomandă flebografia anterogradă. Substanţa de contrast se introduce în vena safenă externă descoperită chirurgical la nivelul regiunii retromaleolare. Se opacifiază sistemul superficial al gambei şi parţial, prin comunicante, sistemul profund.

Principalele semne în flebotromboză sînt : circulaţia colaterală, lacuna de umplere, spasmul venelor periferice şi circulaxia paradoxală din profunzime spre suprafaţă.

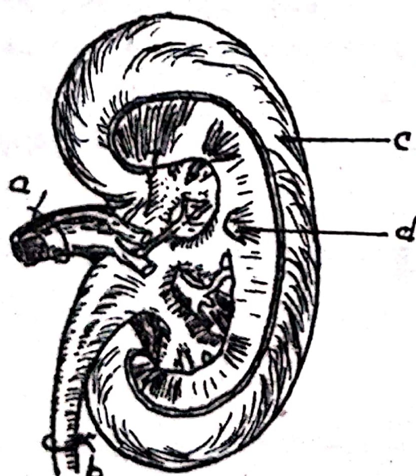
Capitolul VIII

FIZIOPATOLOGIA APARATULUI RENAL

Integritatea anatomică şi funcţională a aparatului renal, mai ales a unităţii sale funcţionale nefronul ca şi a factorilor neurohormonali de reglare, are o importanţă covîrşitoare în menţinerea homeostaziei organismului. Formarea şi eliminarea urinei este un proces complex prin care rinichii intervin în epurarea organismului de produşii de catabolism, în menţinerea echilibrului hidro-mineral şi acidobazic. De asemenea rinichii intervin în reglarea tensiunii arteriale, a metabolismului lipidic, în hematopoieză.

Scopul lucrării este de a prezenta unele modelări experimentale ale nefropatiilor ca şi a unor teste de explorare ale acestora, utilizate atît în clinica umană cît şi în medicina experimentală.

Se vor face determinări pe produse biologice recoltate de la animalele bolnave ca şi la bolnavii internaţi în clinici.



a. Ligatura pedicolului vascular (nefropatie vasculară)

b. Ligatura ureterelor (anurie)

c. Injectare de ser nefrotoxic (glomerulonefrita imunologică)

d. Injectare de săruri: Hg, Bi, etc. (tubulonefroze toxice)

Fig. 81 – Modelări experimentale ale nefropatiilor.

A. Modele experimentale:

Glomerulonefrita prin injecţii de ser nefrotoxic

Tehnica Masugi: se prelevă rinichi de la un iepure sacrificat prin secţiune de carotidă. Rinichii sînt perfuzaţi cu soluţie izotonică de NaCl, apoi sînt mojaraţi cu o cantitate egală de soluţie izotonică de NaCl. Mojaratul se centrifughează 30' la 3000 turaţii pe minut, iar supernatantul cules conţine proteine aproximativ 45 mg/ml. Extractul renal se administrează i.p. la raţă în doză de 1,5 ml + 1,5 adjuvant complet Freund. Injecţiile se fac de două ori pe săptămînă timp de 5 săptămîni. După o săptămînă de la ultima injectare raţele sînt sacrificate prin sîngerare la jugulară. Sîngele este recoltat steril şi după coagulare se separă serul. Serurile cu titrurile ridicate sînt amestecate şi liofilizate la rece la $-20^{\circ}C$. Substanţa liofilizată se dizolvă în apă distilată în aşa fel ca 1 ml să conţină 40-45 mg proteină. Se administrează 4-8 ml liofilizat i.v. la un iepure de 2,5 kg. După 24 de ore se efectuează un sumar de urină iar în sînge se determină ureea.

Rezultate : după 24 de ore se constată la iepure prezenţa oliguriei. Examenul urinei arată albuminurie, hematurie, iar în sînge se evidenţiază creşterea ureei.

Interpretare. Anticorpii nefrotoxici (formaţi la raţă după injecţia de extract de rinichi de iepure) injectaţi la iepure, se fixează pe membrana bazală glomerulară fiind răspunzători de prima etapă a bolii. Ulterior cronicizarea se datoreşte anticorpilor elaboraţi de primitor, contra globulinelor fixate pe glomerul (fenomen pseudoautoagresiv).

B. UNELE TESTE DE EXPLORARE ALE APARATULUI RENAL

I. Explorare de laborator orientativă, globală, a funcţiilor aparatului renal.

1. Probe statice

a) macroscopice, biochimice şi microscopice ale urinei

b) examene biochimice ale sîngelui.

2. Probe dinamice care permit aprecierea elasticităţii funcţionale renale în :

a) menţinerea echilibrului hidromineral - proba diluţiei şi concentraţiei (Volhard);

b) menţinerea echilibrului acidobazic - proba de alcalinizare şi acidifiere a urinei;

c) epurarea organismului - probele de eliminare de coloranţi: PSP, roşu de Congo.

II. Explorarea mecanismelor implicate în formarea urinei : prin probele de clearance :

a. Determinarea filtrării glomerulare (FG)

b. Determinarea fluxului plasmatic renal (FPR)

c. Determinarea capacităţii tubulare maxime de secreţie (TmPAH)

d. Determinarea capacităţiitubulare maxime de reabsorbţie (TmG)

III. Explorarea radiologică

IV. Explorarea renală radioizotopică

V. Explorarea prin puncţie - biopsie renală

VI. Cistoscopia.

Explorarea aparatului renal se va face integrată în datele clinico-anamnestice ţinîndu-se seama de faptul că rinichii pot fi afectaţi primar, ei fiind cauza unor suferinţe generale grave, sau nefropatia poate fi secundară în cadrul a numeroase boli generale, constituind un coeficient patogenic important în evoluţia bolii primare.

De asemenea se va ţine seama şi de faptul că în perioadele de compensare ale maladiilor renale, uneori fără nici o expresie clinică, explorările orientative pot furniza valori normale, dar probele de supunere a rinichiului la efort funcţional ca şi cele ce determină separat funcţiile glomerulare sau tubulare, pot fi modificate.

1. <u>Probe statice</u>:

a) <u>Examene ale urinei</u>

Examenul urinei dă indicaţii atît asupra stării şi funcţiei rinichiului, cît şi asupra unor leziuni de la nivelul altor organe şi sisteme (ficat, aparat cardiac, tulburări ale metabolismelor, sistem endocrin).

Recoltarea urinei se face în vase curate. Unele examene se efectuează pe o fracţiune de urină emisă recent. Alteori este necesară colectarea urinei, emisăîn decurs de 24 ore, păstrată la rece

sau conservată cu toluol 2 ml/1000 ml urină, formalină sau cristali de timol.

Determinarea caracterelor fizico-chimice

Cantitatea de urină la adult în decurs de 24 ore oscilează între 1200-1600 ml variind în raport cu ingestia de lichide, cu starea de hidratare a organismului, etc.

Oliguria (cantitatea sub 1000 ml) se întîlneşte atît în stări fiziologice cît şi în stări patologice: în stare fiziologică: regim lipsit de apă, transpiraţii profuze. In stări patologice : în diaree, stări febrile, nefroză, eclampsie.

Poliuria (cantitate de urină peste 1600 ml) se întîlneşte în stare fiziologică: ingerare de lichide în cantitate foarte mare, legume sau fructe; sau în stări patologice ca scleroze renale, diabet, pielite, pielonefrite, etc.

In condiţii normale între volumul de urină eliminat în timpul nopţii şi cel eliminat în timpul zilei există un raport constant numit raport nictemeral şi este egal cu 1/3,5.

Aspectul . Urina proaspătă este de obicei clară şi transparentă. Ea devine opalescentă în cazul prezenţei puroiului sau a unor săruri (fosfaţi, carbonaţi, uraţi, oxalaţi).

Dacă opalescenţa dispare după acidifiere cu acid acetic n/10, se admite prezenţa fosfaţilor sau a carbonaţilor. Dispariţia opalescenţei la încălzire denotă prezenţa uraţilor.

Culoarea urinei normală este galben-roşietică datorită pigmenţilor pe care îi conţine (urocrom, urobilină, porfirină). Urinile diluate sau alcaline sînt mai palide faţă de cele concentrate sau acide, care au culoarea chilimbarului. Urini palide se constată în insuficienţa renală în timp ce urina apare intens colorată în afecţiunile hepatice grave, în staza cardiacă, în bolile infecţioase. Modificări de culoare a urinei pot fi produse şi prin prezenţa sîngelui, a unor pigmenţi anormali sau a unor substanţe medicamentoase (piramidon-culoare roşie, albastru de metilen - culoare albastru verzui).

In glomerulonefrită urina poate lua culoarea "bulionului de carne" datorită hematuriei; în nefroză poate avea aspect gălbui-tulbure datorită proteinuriei şi lipiduriei.

Mirosul, urinii normale este caracteristic, aromatic (migdale amare). Urinile infectate au miros amoniacal puternic, iar cele cu acidoză au miros de fructe sau de cloroform. In tulburarea genetică a metabolismului valinei, leucinei şi izoleucinei urina are miros de sirop de arţar.

Densitatea, urinei depinde de conţinutul în ioni, cristali, glucoză, albumină, alte substanţe proteice sau neproteice. Determinarea densităţii se face cu urodensimetrul Niemann şi variază fiziologic între 1015-1025. Se mai poate determina indirect cu ajutorul osmolarităţii, admiţîndu-se în principiu că la o osmolaritate de 300 m Osm/l, corespunde o densitate de 1010, iar la o osmolaritate de 800 mOsm/l corespunde o densitate de 1020. Deci osmolaritatea variază direct proporţional cu densitatea şi invers proporţional cu volumul diurezei.

Creşterea densităţii urinare peste 1025 poate fi urmarea unui conţinut crescut de albumină, hemoglobină, glucoză, săruri (nefrite, diabet, hemolize) sau ca urmare a deshidratării (hipersudoraţie, diaree).

Scăderea moderată a densităţii urinii 1015-1012 hipostenuria, apare în unele nefropatii, diabetul insipid, tratamente cu diuretice.

Scăderea marcată a densităţii urinare pînă la valoarea densităţii plasmei deproteinizate, izostenuria (1010-1011) este semnul insuficienţei renale avansate.

Reacţia urinii este uşor acidă, pH-ul fiind în jur de 6; pH-ul urinar se determină ionometric sau cum se practică curent, colorimetric cu ajutorul hîrtiei de turnesol.

De obicei pH-ul urinar reflectă tulburări acidobazice ale sîngelui. In acidoză urinile devin foarte acide şi în alcaloze devin alcaline, dacă funcţiile tubulare de excreţie a excesului de H^+ şi de amoniogeneză sînt normale. Se va ţine seama că în infecţia căilor urinare cu bacil Proteus urina poate fi alcalină. De asemenea urina veche are pH alcalin - prin creşterea bacteriilor.

Examenul sumar de urină

Este un examen rapid orientativ; se poate efectua din cîţiva ml de urină emisă într-o micţiune.

Proba cuprinde : - determinarea proteinuriei (calitativ)
- determinarea glicozuriei
- examenul microscopic al sedimentului.

Atunci cînd parametrii cuprinşi în sumarul de urină au valori patologice se amplifică explorarea urinii, a sîngelui şi se fac probe funcţionale.

Determinarea proteinuriei prin metode calitative

Proba cu acid sulfosalicilic. Se pun 3-4 ml urină clară într-o eprubetă şi se adaugă 8-10 picături acid sulfosalicilic 20 %. Se agită uşor şi se lasă 10 minute în repaus după care se compară cu o eprubetă martor care conţine numai urină clară. In funcţie de cantitatea de proteine conţinute, urina devine opalescentă sau apare chiar un precipitat.

Metoda Heller. Intr-o eprubetă se pun 5 ml urină şi cu o pipetă efilată se introduc în fundul eprubetei aproximativ 2 ml reactiv nitric-nitros cu precauţia ca cele două lichide să nu se amestece. Examinarea se face după 5 minute pe fond negru. Rezultatul este pozitiv dacă la limita lichidelor apare un inel de precipitare opalescent.

Reacţia Esbach. Se pun într-o eprubetă cantităţi egale de urină şi reactiv (cîte 1 ml) şi se observă dacă apare precipitarea. In cazul cînd apare, se încălzeşte eprubeta: dacă precipitatul dispare, precipitarea s-a datorat pseudoalbuminelor, iar dacă precipitatul se intensifică denotă prezenţa albuminuriei adevărate.

Determinarea cantitativă a proteinuriei. Este impusă de intensitatea reacţiilor cantitative (din cadrul sumarului de urină), de datele clinice şi de celelalte date de laborator (proteinemia), ea fiind un indicator al gravităţii şi al evoluţiei bolii.

Dozarea se face cu albuminometru Esbach, constituit dintr-o eprubetă care are la partea superioară semnul R şi la mijloc litera U. In partea inferioară, este gradată de la 1/2 - la 10. Se pune urină pînă la semnul U şi reactiv Esbach pînă la R. Se agită şi apoi se lasă în repaus 24 ore. Se citeşte sedimentul depus după gradaţiile tubului care corespund cantităţii de albumină în grame la ‰. Dacă se încălzeşte eprubeta în baie de apă rezultatul se poate citi după

1 oră.

Interpretarea valorii reale a proteinuriei, adică a proteinelor din urina din 24 ore, are o mare importanță practică.

In mod normal urina nu conține decît urme extrem de fine de albumină (30-100 mg în 24 ore), nedecelabile prin tehnicile obișnuite.

In condiții patologice proteinuria poate fi :

1 - de cauză prerenală: febră, congestii venoase (insuficiență cardiacă), hipoxie (șoc, anemii grave), hipertensiune, mixedem, mielom multiplu;

2 - de cauză renală : prin alterarea fie a filtrului glomerular, fie a epiteliului tubular, fie a întregului nefron în boli primitiv renale sau în leziuni renale secundare (glomerulonefrite, sindrom nefrotic, tubulo-necroze, pielonefrite, etc.);

3 - de cauză post-renală: infecții ale căilor urinare (cistite, uretrite), contaminare cu secreții vaginale.

Uneori însă poate apare proteinurie și la indivizi cu rinichii indemni după efort, baie rece, în lordoză accentuată.

Cînd pierderea de proteine în urină este marcată se impune corelarea valorilor proteinuriei cu ale proteinemiei ca și a electroforezei urinare cu cea a proteinelor plasmei.

Electroforeza și imunoelectroforeza proteinelor urinare are aceleași principii ca și cele aplicate proteinelor serice (vezi metabolism proteic).

S-a dovedit prin metode imuno-chimice că în proteinuriile de origine glomerulară nu există diferențe calitative, ci numai deosebiri cantitative față de proteinele plasmei. De obicei, în alterări de intensitate medie a filtrului renal se produc albuminurii, în timp ce fracțiunile cu greutate moleculară mai mare (globulinele și glicoproteinele) se elimină în proporții reduse, aceasta constituind așa zisa proteinurie selectivă. Cînd leziunile membranei bazale glomerulare sînt grave glomerulonefrita proliferativă, sindromul nefrotic grav), se pierd aproape toate fracțiunile proteice ale plasmei, acest tip de proteinurie denumindu-se neselectivă.

Corelîndu-se datele furnizate de studiul proteinuriei cu cele ale examenului histo-patologic (puncție, biopsie renală) s-a

constatat că o proteinurie selectivă (prezenţa de proteine plasmatice cu greutate moleculară mică) coincide cu leziuni minime la examenul cu microscopul optic şi indică un prognostic favorabil. Dimpotrivă proteinuria neselectivă (apariţia de fracţiuni globulinice cu greutate moleculară mare) este legată de modificări intense ale peretelui glomerular, boala avînd un prognostic rezervat.

<u>Determinarea glicozuriei</u>

Metodele de determinare calitativă sau cantitativă a glucozei se bazează pe proprietăţile sale reducătoare. Dintre acestea sînt : metoda Benedict,Heynes (reducerea oxidului de cupru). Aceste metode nu sînt strict specifice deoarece pot interfera şi alte substanţe reducătoare (creatinină, penicilină, aspirină,etc.).

<u>Determinarea calitativă a glucozei</u> (proba B e n e d i c t)

Se măsoară într-o eprubetă 5 ml din reactivul benedict, se adaugă 8 picături de urină şi se fierbe la flacără 2-2,5 minute sau în baie de apă 5 minute. Se urmăreşte modificarea culorii în timpul răcirii de 5-7 minute.

Rezultate : dacă urina nu are glucoză, culoarea nu se modifică. In prezenţa glucozei, are un depozit verzui, galben sau roşu. Dacă precipitatul verzui apare numai la răcire urina are urme de glucoză. Culoarea verzui indică 0,08-0,1 % glucoză, culoarea brună verzuie 0,5 %,cafenie 0,6 %, galbenă 1 %, roşie peste 2 %.

Există şi metode rapide pentru cercetarea glicozuriei: Clinistix şi Tes-tape - benzi de hîrtie, impregnate cu enzima glucozoxidază, care în prezenţa glucozei îşi modifică culoarea. Ca şi în cazul reacţiei Benedict ele pot furniza date fals pozitive dar într-un procent mai redus în prezenţa acidului homogentizinic (alcaptonurie) sau în tratamente cu doze mari de aspirină.

Reacţia Benedict pozitivă poate însoţi sau nu o hiperglicemie. Există glicozurii reale fără hiperglicemie în leziuni tubulare renale - prin afectarea reabsorbţiei glucozei din urina primară sau în sarcină (fiind mai frecvente lactozuria). Glicozuriile cu hiperglicemie se produc prin depăşirea pragului pentru reabsorbţia tubulară a glucozei: diabet zaharat, hiperglicemii trecătoare de origine alimentară, emoţionale, uneori în boala Basedow, feocromocitom, etc.

Cercetarea sedimentului urinar.

Se folosește urină proaspătă. Dacă este necesar, urina se centrifughează 3-6 minute la 1200-1500 turații/minut. Se îndepărtează supernatantul și se picură pe o lamă ultimele picături. Se acoperă cu o lamelă și se examinează întîi cu obiectivul mic, apoi cu cel mare. Se mai utilizează frotiurile colorate care permit păstrarea lamelor și studiul calitativ comparat în evoluția bolii. Frotiul colorat, se realizează în general cu colorații policrome (colorant P a p a n i c o l a u, colorantul G r a i l l y, sau de preferat colorantul S h o r r). Preparatul obținut, se incorporează în balsam Canada și se poate studia la obiectivul cu imersie.

In condiții normale pe un cîmp microscopic pot fi o hematie, cinci leucocite, ocazional un cilindru, rari cristali (în funcție de alimentație) rare celule epiteliale din căile urinare inferioare.

Sedimentul urinar patologic poate cuprinde: un număr mare de hematii, leucocite, diverse tipuri de cilindrii și alte elemente mai puțin importante ca săruri amorfe, cristali, celule epiteliale - abundența lor poate fi semnificativă-(pag. 217).

- Hematuria poate fi foarte abundentă (urina luînd culoarea roz sau chiar sîngerie), nemaifiind necesară precizarea prezenței ei prin examen microscopic. Mai frecvent însă hematuria este microscopică. In sedimentul urinar hematiile apar ca niște discuri mici strălucitoare, fără nucleu, uneori au aspect ratatinat.

Pierderea de hematii în urină poate apare în suferințe ale nefronului (alterări ale filtrului glomerular sau ale tubilor), ex: glomerulonefrite ,în sindroame hemoragice sau în leziuni ale căilor urinare (litiaza).

Leucocituria. Originea leucocitelor în sedimentul urinar poate fi din orice segment al tractului urinar, dar leucocituria trebuie acceptată numai după ce s-a exclus posibilitatea contaminării cu secreții genitale.

Infectarea hematogenă (septicemii) a rinichiului duce la inflamații cu primă localizare în cortex, situație în care, cel puțin la începutul bolii leucocituria este mică. Originea renală a leucocituriei este atestată de asocierea unei proteinurii semnificative și a unei bacteriurii reduse.

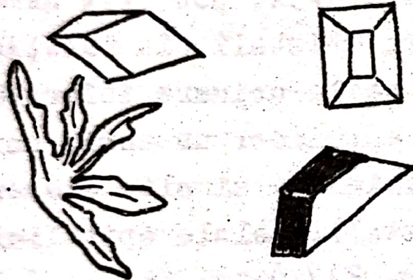
Infectarea inițială a căilor urinare și cuprinderea retro-

Componente ale sedimentului neorganizat

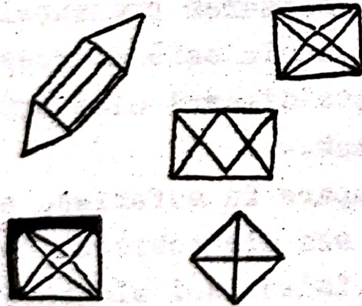


Urați amorfi

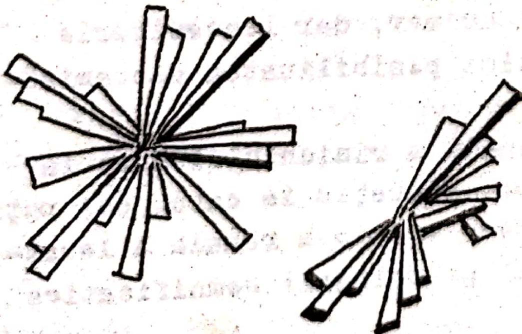




Fosfati amoniaco-magnezieni

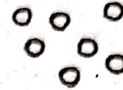


Oxalat de calciu

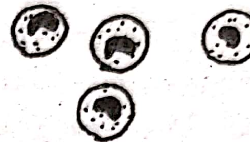


Urati de sodiu

Componente ale sedimentului organizat



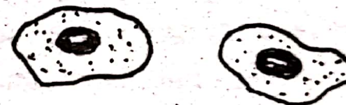
Hematii



Leucocite



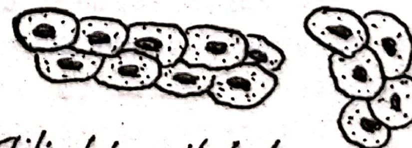
Celule epiteliale bazinetale



Celule epiteliale din vezică



Cilindri hialini



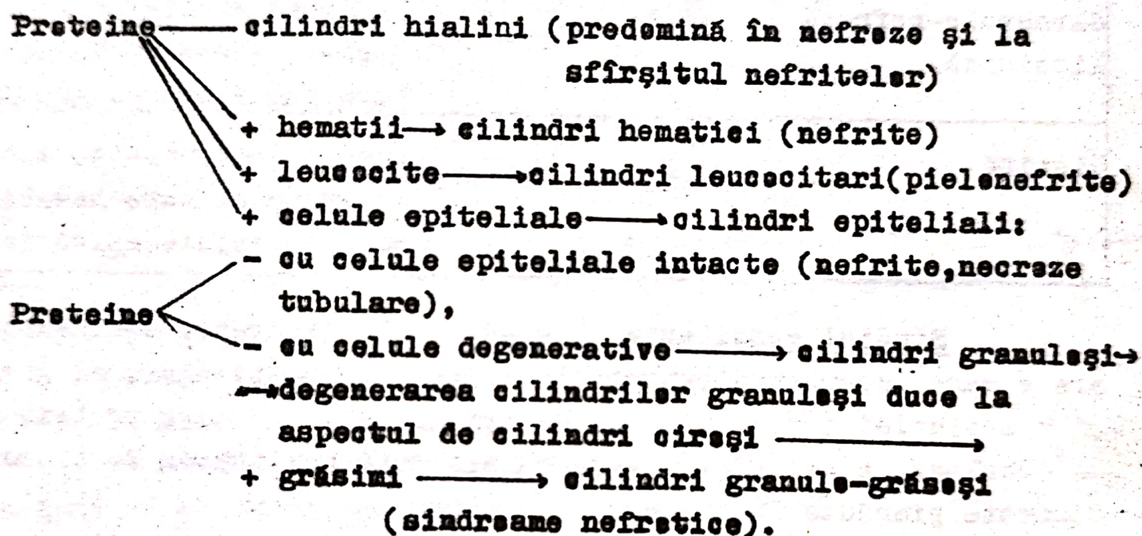
Cilindri epiteliali



Cilindru fin granulos

gradă a rinichiului (bazinet, medulara renală) este însoţită de proteinurie redusă, leucociturie marcată şi bacteriurie importantă.

<u>Cilindruria</u>. Cilindrii sînt formaţiuni alungite, mulaje ale tubilor renali distali formaţi fie numai din proteină (hialini) fie din proteine şi alte elemente celulare, (hematii, leucocite, epitelii) ce apar în urina definitivă în diverse condiţii patologice. Cilindrii se formează mai ales în tubii distali şi în canalele colectoare unde urina atinge maximum de concentraţie şi este acidifiată (proteinele precipită în mediu acid). Mecanismul formării cilindrilor :



<u>Prezenţa cristalilor în urină</u> este adesea cheia diagnosticului în bolile metabolice. Cristalele sînt pH dependente :

- urinile acide conţin cristali de acid uric, cisteină, oxalaţi de Ca, rar uraţi amorfi şi sulfaţi amorfi;
- urinile alcaline conţin fosfaţi amoniaco-magnezieni care pot forma calculi duri.

Aspectul diverselor tipuri de cristale:

- acidul uric - lame romboide, prizme cu 6 feţe, rozete;
- fosfaţi - pană
- oxalaţi - plicuri (octaiedri pătraţi);
- fosfaţi amoniaco-magnezieni - prizme triunghiulare, hexagonale (aspect de capac de coşciug).
- Alte elemente posibil de evidenţiat în sedimentul urinar:

bacterii, trichomonas, fungi, spermatozoizi.

TABEL.XII Examen sumar de urină normal şi patologic (exemple)

	Proteinurie	Glucoză	Sediment
Normal	-	-	Rare celule epiteliale, rare leucocite.
Glomerulo-nefrită acută.	+++	-	Numeroase hematii, cilindrii granuloşi, hialini, hematii, celule epiteliale tubulare.
Glomerulo-nefroză lipoidică.	++++	-	Cilindri hialini, granuloşi, ceroşi, grăsoşi, celule tubulare încărcate cu grăsime.
Cistită	±	-	Numeroase leucocite libere şi grupate, rare hematii. Numeroase celule epiteliale mari.

<u>Studiul cantitativ al elementelor figurate.</u> Sedimentul urinar are o mare importanţă pentru stabilirea diagnosticului, al gravităţii şi a evoluţiei nefropatiilor. Uneori chiar în absenţa proteinuriei se decelează o nefropatie glomerulară după cantitatea de elemente figurate pierdute în urină.

- Proba A d d i s - H a m b u r g e r

Tehnica: subiectul după ce a urinat la trezire dimineaţa, rămîne în pat în următoarele 3 ore. Urinează apoi în poziţie verticală şi se notează volumul urinei emise în 180 minute.

Se agită şi apoi se prelevă 10 ml urină care se centrifughează timp de 5 minute la 2000 de turaţii. Se aspiră 9 ml din urina centrifugată (fără a tulbura sedimentul) care se îndepărtează. In mililitrul rămas se omogenizează elementele aflate în sediment. Se face o numărătoare în celula Bürker, unde fără colaraţie se disting cu uşurinţă hematiile, leucocitele, celulele epiteliale şi cilindrii. Se determină numărul de elemente/1 mmc.

Pentru a exprima rezultatele în număr de elemente eliminate pe minut :

- se înmulţeşte numărul determinat la 1 mmc cu 100, pentru a avea valoarea la 1 ml de urină (deoarece noi am obţinut rezultatul pe 1 mmc aceasta ne-ar face să-l multiplicăm cu 1000 şi deoarece urina a fost concentrată de 10 ori, ar urma să împărţim rezultatul prin 10);

- se înmulţeşte numărul de elemente aflat pentru 1 ml cu volumul urinar din cele 180 minute;

- eliminările pe minut se află prin împărţirea numărului total din fiecare tip de element la 180 minute. Deci :

Nr/mmc x 1000 = Nr/ml concentrat din 10 ml urină
Nr/ml concentrat din 10 ml: 10 = Nr. real/ml
Nr. real/ml x volumul urinar în ml = cantitatea totală de elemente eliminate în 3 ore

Nr.total de elemente: 180 = număr elemente eliminate/minut.

Normal: hematii < 1000, leucocite < 1000, cilindrii < 3 elemente/mmc

<u>Alte explorări biochimice urinare</u> pentru aprecierea funcţionalităţii nefronului sau pentru diagnosticul tulburărilor metabolice generale :

1. Determinarea de corpi cetonici (vezi metabolismul glucidic)
2. Determinarea pigmenţilor biliari (vezi expl.ficatului)
3. Determinarea ionogramei urinare se face după aceleaşi principii ca şi ionograma sanguină. Valori normale orientative :

Na^+	120 - 200	mEq/l
K^+	45 - 75	"
Ca^{++}	7 - 10	"
Mg^{++}	8	"
Cl^-	120 - 200	"
HPO_4^{--}	25	"
SO_4	25	"

Excreţia urinară a electroliţilor poate constitui un test pentru aprecierea funcţiei renale.

Astfel în mod normal Na filtrat este în mare parte reabsorbit tubular, ceea ce nu se mai produce în leziunile tubulare. In leziunile bilaterale difuze renale excreţia de sodiu (Normal 10-15 g NaCl) capătă o fixitate indiferent de nivelul natremiei. Astfel

capătă semnificaţie diagnostică lipsa de participare a rinichiului la corectarea natremiei.

Aprecierea electrolitemiei urinare este bine să se facă din urina de 24 ore, deoarece un eşantion oarecare poate fi influenţat de ingestia de apă şi de alţi factori.

4. Eliminarea urinară a ureei este de cca 25-40 g/zi (în condiţii normale) în funcţie de aportul proteic, păstrîndu-se o valoare relativ constantă a uremiei.

In leziunile difuze, bilaterale, severe renale, ureea urinară devine fixă 300-500 mg/ml sau 3-10 g/24 ore.

Dacă rinichiul este capabil să concentreze ureea urinară aceasta sugerează existenţa unei azotemii prerenale.

5. Determinarea enzimelor urinare :

- amilaza : eliminarea ei creşte în pancreatite acute (vezi Fiziopatologia aparatului digestiv);
- lacticodehidrogenaza : eliminarea ei creşte în insuficienţa renală acută, tumori maligne;
- transaminaza glutamo-piruvică: eliminarea ei creşte în insuficienţa renală acută, sindrom nefrotic, etc.

b) Examene ale sîngelui

Tulburările funcţionale renale se vor repercuta asupra compoziţiei sanguine a unor substanţe ce provin din metabolismul proteic, asupra factorilor ce participă la asigurarea echilibrului acido-bazic, a metabolismului hidro-mineral, a presiunii osmotice, etc.

Ureea este substanţa azotată neproteică cel mai frecvent cercetată. Valoarea normală în ser este de 0,30 - 0,50 g ‰.

A) Azotemii extrarenale pot apare în :

1 - scăderea fluxului plasmatic renal (şoc, deshidratare, etc.)
2 - creşterea ingestiei proteice (aport crescut, hemoragii digestive);
3 - creşterea catabolismului proteic;
4 - cloropenii prin vărsături (pierderi de HCl)

B) Azotemii renale pot apare în :

1 - tulburări primitiv glomerulare (glomerulonefrită)
2 - tulburări primitiv tubulare (pielonefrită)

3 - tulburări difuze (în nefropatii cronice).

c) Azotemii terminale: în ultimele ore sau zile de viaţă ale pacienţilor cu diverse stări grave, canceroşi.

Ureea fiind o substanţă fără prag de eliminare prin compararea concentraţiei sanguine cu debitul urinar obţinem informaţii asupra capacităţii funcţionale a rinichiului.

Clasic se determină constanta ureosecretorie a lui Ambard: dă relaţii asupra capacităţii şi calităţii parenchimului renal. Valoarea normală este 0,07. Creşterea ei denotă o alterare funcţională renală şi o reducere a parenchimului renal. O constantă mărită în condiţiile unei urei sanguine normale, indică o tulburare funcţională renală. Cînd ureea sanguină atinge valori prea mari constanta pierde din valoare. In chirurgia urologică o creştere a constantei peste 0,12 contraindică nefrectomia.

Acidul uric se găseşte în plasmă în cantitate de 0,03-0,05 g ‰. In insuficienţă renală poate creşte pînă la 1 g ‰.

Creatinina sanguină în mod normal oscilează între 0,005-0,010 g %. In nefropatiile cronice, concentraţia sanguină creşte.

Creşterea creatininei serice are o mai mare semnificaţie ca, creşterea ureei dar tulburările apar mai tîrziu. Ea sugerează fără a fi decisivă în diagnostic, cronicizarea afecţiunii renale.

Produşii de putrefacţie intestinală (derivaţi ai fenolului, crezolului, difenolului şi oxacizilor aromatici) se găsesc crescuţi în insuficienţa renală. La normal, se găsesc în valoare de 15-25 U.

Echilibrul acidobazic pH-ul sanguin se determină prin metode colorimetrice şi electrice şi are valoarea normală de 7,35-7,40. Rezerva alcalină oscilează între 56-65 volume CO_2 %. In insuficienţa renală acută sau cronică pH-ul şi rezerva alcalină scade.

Clorul sanguin se găseşte continuu sub influenţa acidităţii plasmei care modifică permeabilitatea membranei eritrocitare, permiţînd trecerea lui din plasmă în hematii şi invers. Normal clorul globular este de 52 mEq/litru iar cel plasmatic este de 103 mEq/litru cu un raport de 0,52.

In acidoza consecutivă insuficienţei renale cronice, ionii de clor se deplasează în hematii, antrenînd o cloropenie plasmatică şi creşterea bicarbonaţilor. In aceste condiţii raportul creşte

peste o,6o.

Potasiul seric variază între 4-5 mEq/litru. In insuficienţa renală scăderea filtraţiei glomerulare determină hiperpotasemie.

Natriul seric variază între 132-142 mEq/litru. In insuficienţa renală, scăderea filtraţiei glomerulare determină hipernatremie.

Determinarea proteinelor în sînge este utilă în cazul unor nefropatii ca : nefroze, amiloidoză, care se însoţesc de hipoproteinemie. Electroforeza aduce precizări suplimentare în acest sens.

2. Probe dinamice ce permit aprecierea elasticităţii funcţionale renale

a) Proba diluţiei şi concentraţiei V o l h a r d - informează asupra posibilităţilor funcţionale maxime a glomerulilor cît şi asupra funcţionalităţii tubilor.

Metodă. Cu două zile înainte de efectuarea probei, bolnavul are un regim care nu trebuie să fie sărac în lichide sau sare (cam 15oo ml lichide pe zi şi 5 g sare).

Proba se face în repaus la pat. In dimineaţa în care se începe efectuarea probei, la ora 7,3o, bolnavul îşi evacuează vezica (urina se aruncă) apoi în timp de 3o minute trebuie să bea 15oo ml apă sau ceai slab. Intre orele 8-12 se evacuează vezica la interval de 3o minute determinîndu-se cantitatea şi densitatea fiecărei probe. De la orele 12 bolnavul nu mai bea nimic şi primeşte numai alimente solide (ouă, tartine cu şuncă).

La orele 14, 16, 18, 20, bolnavul urinează. Urina de la orele 2o-8 se colectează într-un vas separat. In cele 5 probe se determină cantitatea şi densitatea. Un rinichi normal funcţional poate produce o diluţie urinară care atinge densitatea de 1oo1-1oo3 fără a depăşi 1oo4. Lichidul administrat trebuie să se elimine în primele 4 ore, iar una din porţiunile de urină evacuate la intervale de 1/2 oră, să depăşească 3oo ml. Cînd urina eliminată în primele 4 oreeste redusă faţă de cantitatea de apă ingerată, iar densitatea urinară nu are tendinţa să scadă, indică o tulburare renală funcţională.

In micile porţiuni de urină eliminate în orele de după amiază, respectiv în urina de noapte, densitatea trebuie să crească mult atingînd 1o25-1o3o.

Un rinichi deficitar funcţional pierde capacitatea de concentrare (densitatea urinară nu atinge asemenea valori).

Proba V o l h a r d prezintă dezavantajul că este contraindicată în diferite afecţiuni sau forme particulare de insuficienţă renală. Proba diluţiei nu are valoare în unele afecţiuni şi de aceea nici nu este indicată: diabet insipid, insuficienţă cardiacă, insuficienţă circulatorie periferică, edeme, ciroză hepatică atrofică, boli suprarenale, mixedem. Această probă este periculoasă la cei cu edeme întinse şi la hipertensivii mari. Proba concentraţiei este contraindicată în sclerozele renale, în azotemii.

De asemeni, proba V o l h a r d nu este suficient de informativă în stadiile incipiente de insuficienţă renală.

Autori ca : Z i m n i ţ k i, G u r e v i c i etc. au adus modificări tehnicii Volhard cu scopul de ai lărgi accesibilitatea şi de a o simplifica.

b) Probele de acidifiere şi de alcalinizare a urinii :

- Testul acidifierii urinii : se administrează dimineaţa pe nemîncate 5-7 g clorură de amoniu sub formă de drajeuri sau de poţiune aromată,. Se recoltează urina între orele 12-15 şi 15-18 determinîndu-se pH-ul în cele 2 eşantioane. Un rinichi normal are capacitatea de a scădea pH-ul urinei sub 5.

Testul măsoară deci puterea tubilor renali de a corecta acidoza sîngelui. Pozitivarea testului în pielonefrite este un semn precoce de instalarea insuficienţei renale : de asemenea testul este pozitiv în acidozele renale.

- Testul alcalinizării urinei: ingestia a 15 g bicarbonat de sodiu în soluţie, provoacă după 2 ore alcalinizarea urinei pînă la pH 8. Testul măsoară deci intervenţia tubilor renali în corectarea alcalozei, prin creşterea eliminărilor de bicarbonaţi.

c) Probele de eliminare provocată de coloranţi ca : fenolsulfonftaleina (PSP), roşu de Congo, albastru de metilen, etc.

Metodă. Dimineaţa pe nemîncate bolnavul bea 600 ml ceai neîndulcit. După 60 minute îşi goleşte complet vezica şi urina se păstrează. Imediat se injectează i.v. 6 mg fenolsulfonftaleină. După 15 minute de la injectare se goleşte din nou complet vezica.

Se determină cantitatea de urină. Se cercetează procentajul de PSP excretat, astfel: din ambele probe de urină se iau cîte 1o ml şi se adaugă în fiecare probă cîte 2 ml soluţie NaOH 1o %. Se diluează apoi cu apă distilată pînă la obţinerea unei coloraţii violet deschis. Se determină valoarea extincţiei la fotocolorimetru şi se citeşte concentraţia pe curba etalon. Aceasta se înmulţeşte apoi cu factorul de diluţie. Diluţia obţinută din urina recoltată după PSP se compară cu o soluţie identică din urina "a jeune". Cantitatea absolută excretată se calculează astfel :

-cantitatea absolută excretată(mg) = $\frac{\text{conc.mg \%. vol.urină (ml)}}{100}$

-procentul de PSP % = $\frac{\text{cantitatea absolută (mg). 100}}{6}$

La normali se excretă în medie 4o % avînd ca limite 31 şi 49 %. Modificările acestor valori traduc alterări reversibile sau ireversibile ale mecanismului excretor din celulele tubulare, sau o tulburare în aportul de coloranţi consecutiv modificării fluxului plasmatic renal.

In interpretarea valorilor eliminărilor PSP, se va ţine seama de faptul că această substanţă este secretată activ de către tubul proximal 85 %,filtrată glomerular 5 % şi eliminată prin ficat 1o %.

Excreţia normală a PSP (procente din cantitatea injectată):

- 25 % în primele 15 minute;
- 40-60 % în 60 minute;
- 60-80 % în 2 ore.

Aprecierea eliminărilor în primele 15 minute este importantă, pentru că valoarea poate fi influenţată chiar în boli uşoare sau medii bilaterale ale rinichiului.

Explorarea mecanismelor implicate în formarea urinei prin probele de clearance

"Clearance" este noţiunea care defineşte volumul de plasmă (în ml) care este epurat complet de o substanţă ("cleared") prin eliminarea în urină, într-o unitate de timp (1 minut). Valoarea unui clearance depinde de concentraţia plasmatică a substanţei cercetate şi de integritatea funcţională a nefronului.

Formula generală a clearance-ului (CL):

$$Cl = \frac{U \times V}{P}$$

U = concentrația urinară a substanței (mg/ml)
V = volumul urinar/minut (ml)
P = concentrația plasmatică (mg %).

Pentru aprecierea stării funcționale a nefronului (filtrarea glomerulară, secreția tubulară, reabsorbția tubulară) se utilizează clearance-ul unor substanțe endogene ca ureea, creatinina, sau a unor substanțe exogene administrate în cantități și ritmuri standardizate.

Tehnica de determinare a Clearance-urilor este identică pentru toate substanțele utilizate : dimineața, pe nemîncate, pacientul își golește vezica apoi bea 500 ml ceai neîndulcit ceea ce îi asigură o diureză de cca 2 ml/min. Apoi, atunci cînd este cazul se administrează i.v. substanța de cercetat (inulină, manitol, acid paraaminohipuric, etc.). Pentru aprecierea eliminărilor se recoltează sînge și urină la intervale de : 40-60 minute pentru urină și 20-30 minute pentru sînge pînă la 60 minute, dozîndu-se substanța în ambele produse biologice și aplicîndu-se formula de mai sus pentru fiecare interval de timp. Se face apoi media eliminărilor.

1. <u>Aprecierea filtrării glomerulare</u> : se poate face prin administrarea de substanțe care se elimină numai prin filtrare glomerulară și nu sînt reabsorbite și nici secretate tubular : inulina, manitolul, hiposulfitul de sodiu, dar metodele de lucru sînt laborioase. In clinică se utilizează mai frecvent clearance-ul unor substanțe endogene ca ureea și creatinina.

a) Clearance-ul ureei : coeficientul de epurație ureică reprezintă volumul virtual de plasmă în ml pe care rinichiul este capabil să-l curețe de uree în timp de un minut, prin trecerea ei în urină.

Van Slyke a constatat că la un volum urinar de 2 ml/minut, excreția ureică este direct proporțională cu volumul urinar (prima lege) iar dacă volumul urinar este sub 2 ml/minut excreția ureică variază proporțional cu rădăcina pătrată a volumului urinar (a doua lege).

După prima lege eliminarea ureei/minut în urină este egală

cu ureea conţinută în aproximativ 75/ml sînge, aceasta este clearance maximum.

$$Cm = \frac{UV}{Us}$$

Us - ureea în sînge în mg %
V - volumul urinei în ml/minut
U - ureea în urină în mg %

Pentru că se calculează în proporţii la % faţă de normal rezultatul se înmulţeşte cu 100/75 = 1,33.

A doua lege se exprimă prin formula clearanceului standard (clearance eficace):

$$Cs = \frac{U\ V}{Us}$$

La individul normal Cm este egal 75 ml, iar standardul clearance = 54 ml.

Ureea filtrată este reabsorbită în tubii renali prin difuziune pasivă în procent de 4o %, deci clearance-ul ureei va evalua 6o % din filtratul glomerular.

b) Clearance-ul creatininei endogene este cel mai folosit în practica medicală, fiind cel mai apropiat de valoarea Cl inulinei. Creatinina este filtrată glomerular, dar şi secretată tubular în procent de 2o-3o %.

Valoarea normală medie a clearance-ului creatininei endogene este în medie 14o ml/minut la bărbat şi 135 ml/minut la femeie. Se consideră valori patologice, scăderea sub 8o ml/minut.

In determinarea filtrării glomerulare se va ţine seama şi de faptul că ea se modifică nu numai în bolile renale ci şi în alte boli ca anemia, disproteinemia, hipotensiunea, etc.

2. Aprecierea fluxului plasmatic renal : se face cu ajutorul unor substanţe care sînt eliminate integral de către glomeruli şi tubi la o singură trecere prin rinichi. Exemple : diiodrastul, penicilina, acidul paraaminohipuric (PAH).

- Clearance-ul PAH : administrarea unor cantităţi mici a substanţei şi deci realizarea unor concentraţii sanguine mici, permite măsurarea fluxului plasmatic renal eficace. Aplicîndu-se un factor de corecţie la valorile Clearance PAH se determină fluxul plasmatic renal a cărei valoare medie normală este de 69o ml/minut.

Corelîndu-se valoarea Cl_{PAH} cu cea a hematocritului se poate determina fluxul sanguin total renal (FSR):

$$FSR = Cl_{PAH} \cdot \frac{100}{100 - Ht}$$

3. Aprecierea capacităţii tubulare maxime de secreţie: se determină tot prin Cl_{PAH}, deoarece s-a constatat că realizarea unei concentraţii mari a PAH în sînge, 6o mg %, atinge limita maximă a capacităţii excretorii tubulare pentru această substanţă.

Scăzînd din aceasta cantitatea filtrată glomerular, apreciată prin clearance-ul inulinei, se obţine valoarea capacităţii maxime de excreţie tubulară pentru PAH, care trebuie considerată ca măsură a cantităţii de ţesut tubular funcţional.

Tehnică : se administrează i.v. 6o ml soluţie 2o % PAH + 3o ml soluţie 1o % inulină (pentru determinarea filtraţiei glomerulare) apoi se face o perfuzie de întreţinere de 9o ml soluţie PAH + 42 ml soluţie inulină în 3oo ml soluţie clorurată izotonică la un ritm de 4 ml/minut. Se obţine astfel o concentraţie ridicată de PAH în plasmă şi concomitent se poate determina şi filtrarea glomerulară. Se recoltează probe de urină şi sînge din 15 în 15 minute. Acidul PAH se dozează tritrimetric.

Calculul : Acidul PAH la o concentraţie ridicată în sînge se elimină aproximativ 3/4 prin tubi şi 1/4 prin glomeruli. Cunoscîndu-se valoarea filtratului glomerular se poate determina capacitatea de excreţie a tubilor prin diferenţa dintre clearance-ul PAH şi cel al inulinei astfel : $Tm\ PAH = U \cdot V - PFw$

U = concentraţia urinară a PAH-tului în mg %

V = cantitatea de urină în ml/minut

w = o,83

P = concentraţia PAH-ului în sînge în mg %

F = clearance-ul inulinei

Tm PAH = transportul maxim al PAH

Valori normale 6o - 8o mg/minut

Exemplu : U = 51,41 mg/ml; V = 2 ml/minut; P = o,25 mg/ml; F = 11o ml/minut; Tm PAH = 8o mg/minut



4. Aprecierea capacităţii maxime tubulare de reabsorbţie activă

Această funcţie se poate testa prin încărcarea filtratului glomerular (deci prin perfuzie intravenoasă) cu substanţe pentru care există transport maxim (Tm) activ tubular : glucoza, fosfaţi, acid uric.

- Tm al glucozei (Tm_G) : valoarea glucozei în filtratul glomerular este dependentă de cea a glicemiei. Pentru glicemii pînă la 1,6-1,8 g ‰ reabsorbţia tubulară a glucozei este totală, hiperglicemii, peste 1,8 g % duc la depăşirea capacităţii maxime de transport tubular a glucozei şi apariţia glicozuriei.

Tehnica: bolnavul îngeră 300-400 ml lichid şi după 1 oră îşi evacuează vezica. Se perfuzează apoi 150 ml glucoză 33 % şi 60 ml tiosulfat 10 % cu un ritm de 80 pic/minut. La începutul perfuziei bolnavul mai ingeră 600 ml apă. In aceste condiţii valoarea glicemiei atinge cca 5 g ‰. La 10 minute de la sfîrşitul perfuziei se recoltează sînge, iar la 20 minute se goleşte vezica. Se va face apoi dozarea glucozei şi a tiosulfatului în sînge şi urină.

Administrarea de tiosulfat permite aprecierea filtratului glomerular, iar a glucozei transportul maxim tubular activ.

$$Tm_G = P_G F - U_G \quad V$$

Tm_G = concentraţia glucozei în plasmă
P_G F= filtrarea glomerulară
U_G = concentraţia glucozei în urină
V = volumul urinar în ml/minut
P_G F= cantitatea de glucoză filtrată pe minut

Valorile normale medii ale Tm_G 350 - 400 mg/minut

Scăderea acestor valori traduce leziunea epiteliului tubular (cîştigată sau congenitală), scăderea numărului de nefroni funcţionali.

TABEL XIII Unele probe de explorare funcţională renală şi semnificaţia lor patologică

Metoda	Valori normale	Segmentul de nefron explorat	Funcţia explorată	Semnificaţia patologică
Clearance ureic maximal	75 ml/min.	Glomerul şi tub	Filtrare glomerulară	Deficit global al parenchimului renal, mai ales glomerular
Clearance creatinină endogenă	130 ml/min.	Glomerul	Filtrare glomerulară	Leziune glomerulară
Clearance Inulină	130 ml/min.	Glomerul	Filtrare glomerulară	Leziune glomerulară
Clearance PAH	630 ml/min.	Sistemul arterio-capilar	Flux plasmatic renal	Ischemie; deficit tubular.
Fracţie de filtrare	$\frac{130.100}{630}$ = = 20 %	Sistemul arterio-capilar	Filtrare glomerulară	Creşte în ischemie; scade în leziuni glomerulare.
Concentraţie diluţie	1027 1004	Tub distal	Reabsorbţie facultativă a apei	Deficit al capacităţii de concentraţie
Proba cu PSP	eliminare în urină, în decurs de 1 oră a 60 % din cantitatea injectată	Tub renal	Excreţie tubulară	Deficit tubular

Capitolul IX

FIZIOPATOLOGIA DIGESTIEI

Procesul digestiei ce are loc prin fenomene mecanice,fizico-chimice şi enzimatice realizează ingerarea,prelucrarea şi dezintegrarea alimentelor complexe,în principii alimentare simple şi absorbabile,în scop plastic,energetic şi funcţional.In condiţii patologice,se pot produce: tulburări de tranzit(de motilitate)de degradare(de secreţie a sucurilor digestive)de absorbţie.Aceste tulburări de obicei se îmbină în grade variabile.

Scopul lucrării este de a prezenta : A/ Unele modele experimentale de producere a tulburărilor digestive.B/O serie de teste de explorare a funcţiei digestive.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale şi pe animale la care s-au realizat diverse modele experimentale.

A. Modele experimentale de producere a tulburărilor funcţiilor digestive

1.Modificări reflexe ale secreţiei salivare. La un câine cu fistulă salivară,se injectează 1-2 ml pilocarpină soluţie o,2 % i.m. Se determină timpul scurs de la injectarea pilocarpinei,pînă la apariţia secreţiei salivare (latenţa).Se măsoară ulterior cantitatea de secreţie din 15 în 15 minute timp de 6o de minute (fluxul orar).

După stabilirea acestui fond secretor, se injectează animalului oleu de terebentină 2 cc i.m. Se vor urmări modificările cantitative ale secreţiei salivare stimulată prin pilocarpină în cursul evoluţiei procesului inflamator realizat.

Rezultate : în cursul procesului inflamator perioada de latenţă se modifică iar eliminarea de salivă va prezenta o evoluţie fazică, cu perioada de stimulare şi inhibare a fluxului oral.

Interpretare: rezultatele experienţei demonstrează că secreţia glandelor salivare poate fi influenţată pe cale reflexă prin procese patologice aflate la distanţă de cavitatea bucală.

2. Gastrita şi ulcerul experimental

a) Ulcer gastric prin atofan. Se administrează la câine cu 3o minute înainte de administrarea hranei, atofan per os în doză de o,2 g/kg.corp şi pe zi timp de 5-7 zile.

b) Gastrita prin administrare de acid acetil salicilic. La un câine se administrează acid acetil salicilic în doză de 100 mg/kg.corp prin sondă gastrică de 3 ori pe zi timp de o săptămână.

c) Gastrita acută. Această formă de gastrită se poate realiza experimental prin badijonarea mucoasei gastrice cu azotat de argint soluție de 10 %. Se va introduce prin fistula gastrică un stilet înfășurat în vată înmuiată în soluția respectivă și se va badijona mucoasa gastrică. Se cercetează secreția gastrică după 3o-6o minute.

La aceste 3 animale se va cerceta secreția și motilitatea gastrică după administrarea de o,5 mg histamină. Se notează, timpul de apariție a secreției gastrice și în continuare se recoltează și se măsoară secreția gastrică la intervale de 15 minute timp de 6o-12o minute.

Rezultate. La animalul la care s-a introdus atofan se constată chiar după 24 ore de la administrarea primei doze, apariția unei gastrite difuze. Continuarea administrării toxicului determină producerea ulcerului gastric.

Simptomatologia clinică este caracterizată prin apariția de vărsături, agitație, scădere în greutate. In a 4-6-a zi apare melena.

In activitatea secretorie gastrică se remarcă creșterea secreției cît și a valorilor acidității sucului gastric, ambele elemente prezentînd un caracter oscilant. Activitatea peptică este crescută.

Se observă de asemeni modificări în dinamica motorie gastrică . Contracțiile gastrice se caracterizează prin iregularitate în succesiunea lor, modificări de ritm și de amplitudine.

Administrarea de acid acetil salicilic produce hipersecreție cu hiperaciditate și tulburări motorii gastrice.

La animalul la care s-a produs o gastrită acută prin badijonare cu nitrat de argint, se va remarca inițial scăderea secreției gastrice cu reducerea acidității, urmată după 15-3o minute de o creștere intensă. Urmărirea contracțiilor gastrice la aceste animale relevă o tulburare a dinamicii motorii tradusă prin unde ample, frecvente și neregulate.

Intrepretare. In etiopatogenia ulcerului prin atofan (cincophen) se incriminează producerea de modificări vasculare, secretorii și trofice gastrice. Se presupune că tulburările vascu-

lare diminuă secreţia de mucus, scad rezistenţa mucoasei şi favorizează astfel digerarea ei sub influenţa fermenţilor gastrici.

Badijonarea mucoasei gastrice cu nitrat de argint precum şi administrarea de acid acetil salicilic produc prin fenomene iritative locale leziuni variind de la hemoragii la ulceraţii ce se pot extinde în profunzime pînă la stratul muscular.

Pancreatita experimentală

Modelul experimental poate fi realizat, la cîine sau la pisică fie prin administrarea de toxice pancreatice, fie pe cale chirurgicală.

Pancreatita toxică se realizează prin administrarea de etanol sol.20 % injectat subcutan sau intraperitoneal.

Procedeul chirurgical cel mai utilizat pentru obţinerea unei pancreatite, constă în ligaturarea marelui şi micului canal pancreatic.

Postoperator se stimulează glanda prin administrare de secretină, sau pilocarpină.

Rezultate : animalele supravieţuiesc între 48 ore -10 zile perioadă în care se va instala simptomatologia caracteristică pancreatitei: alterarea profundă a stării generale, tulburări digestive, scăderea în greutate etc.

La examenul coprologic microscopic se vor găsi: fibre musculare nedigerate, amidon nedigerat în cantitate mare, şi grăsimi. Cercetarea fermenţilor pancreatici indică creşterea lor în sînge şi urină.

La examenul anatomo-patologic se descriu, leziuni glandulare caracterizate prin vaso-dilataţie, edem, hemoragii şi zone de necroză.

Pancreatita necrotico-hemoragică obţinută prin aceste tehnici se explică prin activarea fermenţilor pancreatici de către substanţele administrate.

Insuficienţa hepatică experimentală

Insuficienţa hepatică experimentală poate fi realizată, prin administrare de substanţe toxice sau prin diferite procedee chirurgicale.

<u>Hepatita toxică experimentală</u> poate fi realizată prin administrare de: fosfor, tetraclorură de carbon, alcool, arsenic, benzen, cloroform, plumb, etc. Acţiunea acestor substanţe, variază în cele mai multe cazuri cu calea de administrare a substanţelor, precum şi cu sensibilitatea animalelor la toxicul respectiv.

<u>Insuficienţa hepatică chirurgicală</u> se obţine prin excluderea totală a ficatului, sau prin hepatectomie parţială.

Excluderea totală a ficatului (fistula Eck-Pavlov) constă în instituirea unei anastomoze între vena portă şi vena cavă inferioară.

Pentru realizarea unei insuficienţe hepatice prin hepatectomie parţială se va exclude mai mult de 8o % din masa de ţesut hepatic.

Rezultate. Examenele de laborator, vor evidenţia: tulburări ale metabolismului azotat, ale metabolismului lipidic (creşterea lipidelor totale), glucidic (hiperglicemie), scăderea protrombinei şi fibrinogenului - în sînge. In fazele incipiente, creşteri ale enzimelor (TGP, TGO, etc.).

Interpretare: toxicele administrate produc diferite leziuni parenchimatoase hepatice: necroza centrolobulară la administrare de arsenic, tetraclorură de carbon, cloroform, plumb; fibroză periportală şi ciroză în cazul administrării de arsenic, tetraclorură de carbon, plumb, fosfor; degenerescenţă grasă la administrare de cloroform.

Modificările obţinute prin hepatectomie parţială se explică prin suprasolicitarea celulei hepatice restante.

<u>Acţiunea toxică a bilei asupra organismului</u>

Experienţa 1:. Se injectează la broască în spaţiul limfatic dorsal o cantitate de 2-3 ml bilă. Se notează timpul injectării iar după aceasta se urmăresc modificările survenite în comportament.

Rezultate. După 1o-15 minute de la injectare broasca devine foarte agitată; urmează o fază de linişte şi adinamie marcată, după care uneori survine moartea.

Interpretare. Fenomenele observate se datoresc intoxi-

cării centrilor nervoşi cu săruri biliare.

Experienţa 2. O broască spinalizată se fixează în decubit dorsal, se deschide cavitatea toracică şi se descoperă inima. După secţionarea pericardului se prinde vîrful inimii cu o serfină care va fi pusă în legătură cu o pîrghie înscriitoare. După înregistrarea contracţiilor ritmice normale se picură bilă peste inimă şi se continuă înregistrarea contracţiilor cardiace.

Rezultate. Pe grafic se observă contracţii de amplitudine tot mai reduse şi din ce în ce mai rare. Uneori apar şi fenomene de aritmie.

Interpretare. Bradicardia produsă este datorită acizilor biliari (taurocolatul şi glicocolatul de natriu). Prin acetilarea colinei ia naştere acetilcolină, care este mediatorul parasimpaticului şi care va avea la nivelul cordului acţiune bradicardizantă.

Sindromul icteric. Principalele forme de icter se pot realiza experimental astfel :

- Icterul hemolitic poate fi obţinut prin administrarea de substanţe hemolitice (fenil hidrazină, uretan, soluţie hipotonă, sînge heterolog).
- Icterul hepatocelular se realizează prin administrarea de toxice hepatice. Substanţa utilizată frecvent este tetraclorura de carbon. Icterul mecanic se realizează prin ligatura canalului coledoc. Rezultate

1. Animalul cu icter hemolitic

Examenul sîngelui :

- Bilirubina neconjugată crescută - 2o-5o mg %o;
- Bilirubina conjugată este normală;
- Sărurile biliare normale;
- Colesterolul normal;
- Testele de disproteinemie şi electroforeza normale;
- Hemograma - scăderea globulelor roşii;
- Rezistenţa globulară este scăzută (o,5o-o,66);
- Fosfataza alcalină - normală ;
- Transaminaza glutamo-piruvică - normală (T.G.P.

Examenul urinii :

- Urobilinogen şi urobilină - intens pozitivă ;
- Bilirubina absentă;
- Săruri biliare - absente

Examenul materiilor fecale

- Stercobilină - intens pozitivă

2- Animalul cu icter obstructiv (mecanic)

Examenul sîngelui :

- Bilirubina conjugată mult crescută (200-400 mg %o;
- Bilirubina neconjugată - normală;
- Colesterolul crescut;
- Sărurile biliare crescute
- Testele de disproteinemie şi electroforeza - normale;
- Fosfataza alcalină crescută;
- T.G.P.crescută.

Examenul urinii

- Urobilina - absentă;
- Bilirubina- prezentă;
- Săruri biliare prezente.

Examenul materiilor fecale

- Stercobilina - absentă.

3. Animalul cu icter hepato-celular

Examenul sîngelui

- Bilirubina conjugată - crescută
- Bilirubina neconjugată - crescută
- Săruri biliare - prezente
- Colesterolul ușor crescut
- Testele de disproteinemie pozitive
- Proteinemia scăzută; beta şi gamaglobulinele crescute;
- Transaminaza crescută. Fosfataza alcalină uşor crescută.

Examenul urinei:

- Urobilinogenul crescut
- Săruri biliare prezente

- Bilirubina prezentă.

Examenul materiilor fecale :

- Stercobilina scăzută.

B. Explorarea paraclinică a aparatului digestiv

Explorarea paraclinică a aparatului digestiv va consta în explorarea tubului digestiv : cavitate bucală, esofag, stomac, intestin, precum şi glande digestive anexe(glande salivare, pancreas, ficat, căi biliare).

Se vor explora cele două funcţii majore, funcţia secretorie şi motorie, care trebuiesc corelate cu substratul morfologic.

Funcţia secretorie se va explora prin recoltarea conţinutului secretor şi analiza diverşilor constituienţi specifici fiecărui segment explorat.

Funcţia motorie este studiată prin examen radiologic. Pentru explorarea structurii unor segmente se vor folosi : endoscopia, biopsia, citologia şi examenul histoenzimatic.

I. Explorarea biochimică a salivei

Cantitatea de salivă secretată în 24 ore variază între 1000-1500 ml. Saliva conţine : 99,4 g % apă; 0,6 g % substanţe solide (reziduu uscat),. Reziduu uscat este format din 0,2 g % substanţe anorganice şi 0,4 g % substanţe organice.

Substanţele anorganice sînt reprezentate de combinaţii ale potasiului, clor, sodiu, bicarbonaţi şi fosfaţi.

Sulfocianatul de K (rodanat de K) este un produs de excreţie salivară, ce contribuie la eliminarea radicalilor cian din metabolismul proteinelor.

Substanţele organice sînt reprezentate de : enzime (ptialina) şi alte proteine, epitelii, leucocite, mucină - substanţe azotate neproteice (uree, acid uric, aminoacizi, creatinină) şi substanţe neazotate (acidul lactic).

a. Determinarea pH-ului. Intr-o eprubetă se pun 1 ml salivă + 1 picătură de fenolftaleină (0,1 % în alcool); se titrează cu NaOH 0,02 N pînă la punctul de viraj. Exprimarea se face în grame HCl 0,02 N. Normal 4,8-8,2.

b. Identificarea mucinei

Material necesar : salivă eprubete, pipete, acid acetic 2o %.

Tehnică : se recoltează într-o eprubetă 2 ml salivă,peste care adăugăm cîteva picături de acid acetic 2o %. Mucina din salivă sub acţiunea acidului acetic va precipita sub forma unui văl.

c. Identificarea fosforului în salivă

Material necesar: salivă, soluţie acidă de molibdat de amoniu, hidrochinonă o,5 %, pipete, eprubete.

Tehnică: se iau 2 eprubete. In prima martorul - se pun 5 ml apă distilată. In a doua, 5 ml salivă. Se adaugă apoi în fiecare eprubetă : 1 ml soluţie molibdat, o,5 ml sulfit de sodiu 2o %, o,5 ml hidrochinonă. După 1o minute se citesc rezultatele. In eprubeta a doua apare o coloraţie albastră ce indică prezenţa fosforului, pe cînd în eprubeta martor nu apare.

d. Determinarea sodiului. potasiului si calciului

Se recoltează salivă; se filtrează. Se iau din saliva filtrată 5 ml şi se trec într-un balon cotat de 5o ml cu apă bidistilată. Citirile se fac la flamfotometru utilizînd filtrele respective. Rezultatele se exprimă în mEq/l sau în mg %.

II. Explorarea stomacului cuprinde: investigarea funcţiei secretorii şi evacuatorii precum şi ex.morfologic

1. Explorarea funcţiei secretorii

In 24 ore stomacul secretă 1,5-2,5 litri suc gastric. In compoziţia sucului gastric intră substanţe minerale : acidul clorhidric, cloruri de sodiu, potasiu, amoniu, fosfaţi de calciu şi magneziu, sulfocianuri, precum şi substanţe organice: enzime (pepsina, labfermentul, lipazele) acid lactic, citric, mucine .

Acidul clorhidric (cea mai importantă substanţă anorganică) se găseşte sub formă liberă şi combinat cu proteine. Impreună cu acizii organici, lactic, butiric şi carbonic, HCl formează aciditatea totală a sucului gastric.

Recoltarea secreţiei gastrice.

Metodele de stimulare a secreţiei gastrice şi de obţinere a sucului gastric sînt numeroase. Mai fundamentate din

punct de vedere fiziologic sînt probele farmacologice care folosesc agenţi ce stimulează direct masa celulelor secretoare (histamina, gastrina, histalog) sau indirect prin intermediul vagului (insulina).

Testul maximal cu histamină (testul Kay)

Metodă : dimineaţa, după 12 ore de post alimentar, se introduce sonda Einhorn în stomac pînă la diviziunea 5o cm de la arcada dentară. - Se controlează radiologic poziţia ei. Se începe recoltarea secreţiei gastrice după îndepărtarea rezidiului gastric. Recoltarea secreţiei gastrice se face continuu cu ajutorul unei seringi, sau a unei pompe de aspiraţie, în eşantioane separate, fiecare de 15 minute. Secreţia gastrică recoltată în prima oră (4 eşantioane de cîte 15 minute) reprezintă secreţia bazală. La jumătate de oră de la începerea testului (deci după recoltarea primelor două eşantioane se administrează i.m. un antihistaminic (1oo mg romergan sau feniramin). După colectarea secreţiei bazale timp de 1 oră, se administrează fosfat acid de histamină în doză de o,o4 mg/kg.corp subcutanat sau o,o25 mg clorhidrat de histamină/kg.corp subcutan. Se continuă aspiraţia secreţiei gastrice în continuare 1 oră (4 eşantioane de cîte 15 minute).

Testul submaximal (testul Lambling)

Metoda este similară testului Kay; histamina se administrează însă în doză de o,o1/kg.corp, efectele secundare ale acestea fiind mai reduse. Testul prezintă desavantajul nereproductibilităţii rezultatelor.

Testul cu insulină (Hollander). Principiu. Hipoglicemia indusă de insulină creşte secreţia gastrică acidă prin stimularea nucleului dorsal al vagului.

Sucul gastric recoltat este examinat macro şi microscopic; se dozează aciditatea şi fermenţii. a. Dozarea acidităţii (Tehnica)

Aciditatea se dozează fie în cantitatea totală a sucului gastric obţinut prin tubaj unic, fie în fiecare porţiune a lichidului recoltat în etape, după prînzul de probă. Sucul gastric este centrifugat 1o minute la 3ooo turaţii/minut sau filtrat prin tifon.

Filtratul este apoi supus examenului chimic pentru determinarea acidităţii libere, combinate şi totale.

Dozarea acidităţii din diferitele categorii amintite se

efectuează prin metoda volumetrică cu hidroxid de sodiu o,1 N în prezența reactivului Töpfer-Linossier.

Reactivi: hidroxid de sodiu o,1 N și reactivul Töpfer-Linossier :(o,25 g paradimetil-aminoazobenzen + 1 g fenolftaleină în 1oo ml alcool 96°) care are o culoare galbenă-portocalie.

Principiu. Acidul clorhidric liber colorează reactivul în roșu, pe cînd în lipsa lui, acidul clorhidric combinat colorează reactivul în portocaliu. Acizii organici nu schimbă culoarea reactivului.

Tehnica. Intr-un balon Erlenmayer de 1oo ml se pun 5 ml suc gastric filtrat sau centrifugat, 5-6 ml apă distilată și 3-4 picături din reactivul Töpfer-Linossier. Datorită acidului clorhidric liber lichidul se colorează în roșu. Se adaugă apoi dintr-o biuretă Mohr picătură cu picătură soluție de hidroxid de sodiu o,1 N, pînă cînd culoarea roșie virează spre cea galbenă-portocalie. Se notează cu N_1 numărul de ml de NaOH n/ utilizați la titrarea acidității libere.

Se continuă titrarea adăugînd din biureta Mohr soluție de NaOH o,1 N pînă cînd se neutralizează cantitatea totală de acizi și apare, după o prealabilă colorație a lichidului în galben-deschis o nuanță de roz. Se notează cu N_2 numărul total de ml din soluția NaOH o,1 N utilizați la titrarea acidității totale.

Exprimarea rezultatelor poate fi efectuată sub formă de concentrație a acidității sau sub formă de debit clorhidric; în acest caz se ține cont și de volumul secretat. Concentrațiile de HCl se exprimă sub formă de unități clinice Jaworsky sau mEq/l. Unitățile clinice reprezintă numărul de mililitri NaOH o,1 N necesari pentru neutralizarea acidității în 1oo ml suc gastric. Inmulțind numărul de ml NaOH necesari pentru neutralizarea acidității din 5 ml suc gastric cu 2o se obține rezultatul în unități clinice.

Intrucît, numărul de mililitri NaOH 0,1 N necesari pentru neutralizarea acidității din 100 ml suc gastric este egal cu numărul de mililitri NaOH 1 N necesari pentru neutralizarea acidității din 1000 ml suc gastric, unitățile clinice corespund noțiunii de mEq/l (1 unitate clinică = 1 mEq/l).

O altă formă de exprimare este de grame HCl/1ooo ml.

Deoarece un mEq de HCl este egal cu o,o365 g, transformarea unităţilor clinice (mEq/l) în g HCl se face înmulţindu-se valoarea în unităţi clinice cu factorul o,o365.

Exprimarea mai corectă se face în termeni de debit de acid clorhidric (notat internaţional prin OH^+), prin aplicarea la fiecare probă de suc gastric ecuaţia următoare :

$$\text{Debit de HCl (mEq/oră)} = \frac{\text{Volumul x aciditatea titrabilă}}{1000}$$

Volumul fiecărei probe se exprimă în ml. Aciditatea titrabilă se determină colorimetric utilizînd ca indicator roşu fenol, titrarea se face cu soluţie o,l normal de hidroxid de sodiu cu pH 7,o-7,4. Aciditatea titrabilă reprezintă numărul de cmc din soluţia o,l n de Hidroxid de sodiu utilizaţi pentru a vira culoarea indicatorului de pH de la roşu la galben deschis.

Debit acid bazal (D.A.B.) mEq/oră. Secreţia bazală reprezintă întregul suc gastric recoltat în prima oră, înaintea administrării histaminei.

Debit acid maximal (D.A.M.) mEq/oră reprezintă răspunsul secretor acid după administrarea histaminei. Calculul D.A.M. se face pe timp de 1 oră după administrarea histaminei prin sumarea debitelor de ioni H^+ liberi din fiecare din cele patru eşantioane de cîte 15 minute.

Tabel XIV

Debitul acid gastric la persoane normale şi în diferite afecţiuni

Starea	Secreţia bazală		Secreţia maximală	
	Vol.(ml)	DAB mEq/oră	Vol.(ml)	DAM mEq/oră
Normal	60	2,0 ± 2,0	250	18,0 ± 8,0
Ulcer gastric	60	1,2 ± 1,5	240	14,0 ± 10,0
Ulcer duodenal	80	4,0 ± 4,0	330	34,0 ± 13,0
Cancer gastric	45	0,3 ± 1,0	240	2,5 ± 3,5

Valorile normale ale acidităţii variază cu absenţa sau prezenţa stimulării şi cu modalitatea de stimulare.

Secreţia bazală (nestimulată) = Aciditatea liberă 0-30 mEq/l; aciditate totală = 10-50 mEq/l, debitul clorhidric este în medie de

2 mEq/oră, volumul de suc gastric secretat în condiţii bazale în decurs de o oră este de aproximativ 6o-7o ml.

Prin stimulare cu histamină, aciditatea liberă = 5o-12o mEq/l; aciditatea totală 6o-14o mEq/l. Debitul clorhidric este în medie de 2o mEq/oră, volumul de suc gastric secretat în decurs de o oră este de 25o ml.

In ulcerul duodenal se constată o creştere moderată a secreţiei bazale de acid clorhidric (4 mEq/oră). După stimulare cu histamină debitul clorhidric ajunge în medie la 34 mEq/oră. In ulcerul gastric modificările aciditâţii sînt necaracteristice.

In anemia de tip Biermer (atrofie a mucoasei gastrice) şi în unele forme de neoplasm gastric se constată o aclorhidrie histamino-rezistentă.

Explorarea acidităţii fără utilizarea sondei. Pentru determinarea acidităţii sucului gastric se folosesc metode ce utilizează substanţe colorate şi metode cu răşini schimbătoare de ioni. Principiu. Colorantul se eliberează în cantităţi relativ mari numai în mediul gastric acid.
Aciditatea poate fi apreciată în urină printr-o reacţie simplă de culoare după o oră prin comparaţie cu o scară gradată.

b. Determinarea pepsinei. Debitul de pepsină este paralel cu debitul de acid clorhidric - valoarea normală de pepsină este o,5-1,o mg/ml suc gastric. In ulcerul duodenal valorile acestea sînt de 3 ori mai mari.

c. Examenul macroscopic oferă unele date importante pentru diagnostic. Un volum mare de reziduu gastric cu conţinut alimentar, pledează pentru o stenoză pilorică. O culoare galben verzuie a sucului gastric indică prezenţa bilei, produsă prin refluxul bilei prin pilor.

Prezenţa unei hemoragii digestive superioare în sucul gastric este evidenţiată printr-o culoare rozie (sînge proaspăt) sau drojdie de cafea (sînge digerat).

d. Examenul microscopic se efectuează prin centrifugarea sucului gastric.

Sedimentul normal cuprinde: rare celule epiteliale, rare leucocite, 1-2 hematii.

Un număr mare de leucocite indică un proces inflamator

(gastrită).

Efectuarea unei colorații speciale a sedimentului poate evidenția celule neoplazice.

2. Explorarea funcției evacuatorii

a. Examenul radiologic

b. - Rezidul gastric. Dacă conținutul gastric aspirat prin sonda Einhorn dimineața pe nemîncate este mai mare de 100 ml se presupune o stenoză pilorică.

3. Examenul endoscopic, biopsie, citologia dirijată

Acestea se realizează cu ajutorul fibroscopului care oferă posibilități de a efectua biopsii și a preleva material pentru examen histologic sub control vizual precum și fotografierea leziunilor.

III. Explorarea intestinului

Explorarea intestinului se va efectua prin: examenul coprologic, explorarea sucului duodenal și intestinal, explorarea funcției de absorbție intestinală, examenul radiologic, examenul endoscopic biopsia intestinală.

1. Examenul coprologic

Examinarea scaunului este foarte importantă, putînd furniza date atît asupra digestiei cît și asupra absorbției substanțelor alimentare.

Pentru informații cît mai exacte bolnavul este supus în prealabil (3-4 zile) unui regim alimentar de probă, care să conțină țesut conjunctiv, țesut muscular, grăsimi, amidon și celuloză, într-un raport bine stabilit. Regimul cel mai des întrebuințat este cel preconizat de Schmidt-Strassburger. Se va suspenda de asemeni orice medicație ce ar putea modifica culoarea sau conținutul materiilor fecale (Fier, bismut, purgative, cărbune etc.).

Prînzul de probă Schmidt-Strassburger se administrează trei zile consecutiv, în felul următor: dimineața la ora 8: 1/2 litru lapte și 50 g pesmet. La ora 10: 1/2 litru lapte, supă de ovăz strecurată, pregătită din 40 g fulgi de ovăz, 10 g unt, 200 g lapte, 300 g apă, un ou și puțină sare.

La ora 12: 125 g carne tocată friptă numai superficial rămînînd crudă la mijloc, 20 g unt, 250 g pireu de cartofi, pregătit cu 100 g lapte, 10 g unt şi puţină sare.

La ora 4: acelaşi regim ca dimineaţa la ora 8. Seara la ora 20: regim ca la ora 10.

a. Examenul macroscopic

Acesta cuprinde examenul cantităţii, culoarea, consistenţa, mirosul.

Cantitatea totală de materii fecale eliminată în 24 ore este de 100-200 g. Volumul este crescut la bolnavii cu afecţiuni pancreatice, enterocolite grave, scăzut la bolnavii cu constipaţie. Culoarea normală este brună (datorită strecobilinei) variază cu regimul alimentar. Scaunul este decolorat, cu aspect albicios - argilos în icterul obstructiv (absenţa pigmenţilor biliari). Prezenţa sîngelui schimbă culoarea scaunului în roşie. Culoarea neagră în cazuri de melenă.

Consistenţa scaunului este păstoasă. Cînd tranzitul intestinal este rapid, scaunul prezintă o consistenţă moale. In constipaţie este de consistenţă crescută.

Mirosul: puternic mirositor la persoanele ce consumă carne multă, slab mirositor la acei ce consumă un regim vegetarian.

b. Examenul microscopic

Materiile fecale se examinează pe mai multe preparate proaspete între lamă şi lamelă.

In practica examenului microscopic se folosesc trei preparate care necesită următorii reactivi: soluţie L u g o l pentru colorarea amidonului şi a anumitor microorganisme (la 2 g iodură de potasiu dizolvată în 30 ml apă se adaugă 1 g iod).

Soluţia S u d a n III, pentru colorarea grăsimilor (2 g colorant Sudan III sînt dizolvate în 100 ml alcool 70 % sau într-un amestec de acid-alcool. Se combină 10 ml alcool 96° + 90 ml acid acetic glacial).

Soluţia apoasă saturată de albastru de Nil pentru colorarea acizilor graşi.

Preparatul nativ. Pe o lamă de sticlă se pune o mică porţiune din materiile fecale proaspete şi se acoperă cu o lamelă.Apoi

se exercită o ușoară presiune digitală., pînă cînd se obține un strat uniform cît se poate de subțire.

Lama cu reactivul Lugol se prepară la fel ca și preparatul nativ, cu singura deosebire că înainte de a se acoperi cu lamela se adaugă cîteva picături din soluția Lugol pentru colorarea amidonului.

Lama cu reactivul Sudan III se prepară ca preparatul II, numai că reactivul Lugol este înlocuit cu reactivul Sudan III specific pentru colorarea grăsimilor.

Lamele astfel pregătite sînt examinate la microscop, pentru cercetarea resturilor alimentare de origine vegetală: amidon eritrodextrină și celuloză digerabilă, provenită din pîine, făinoase, cartofi, vegetale. Se cercetează de asemenea fibrele musculare, grăsimile și eventual prezența țesutului conjunctiv.

Soluția Lugol colorează amidonul nemodificat în albastru, amidonul parțial digerat în violet negricios. Dextrinele sînt colorate în roșu-roz de către soluția Lugol. Amidonul modificat sau crud se prezintă sub formă de grăunțe rotunde sau ovale, pe cînd amidonul digerat își pierde structura. O cantitate mică de amidon se găsește și în materiile fecale normale. Cînd apare în cantitate mare, el indică un peristaltism accentuat în intestinul subțire și gros, îndeosebi în segmentul cecal.

Prezența celulozei digerabile denotă un tranzit accelerat prin intestinul gros, în mod normal, celuloza se digeră complet în colon.

Fibrele musculare se prezintă sub forma unor mici fragmente colorate, mai mult sau mai puțin intens, în raport cu cantitatea de bilă din intestin. In cazuri patologice se întîlnesc fibre musculare atît de mari, încît se observă chiar cu ochiul liber. Digestia fibrelor musculare se face sub acțiunea sucului pancreatic. Prezența unei cantități mari de fibre nedigerate indică o insuficiență funcțională a pancreasului. O cantitate mare de fibre musculare mai poate fi constatată în cazul accelerării tranzitului intestinal.

Grăsimile lipsesc în scaunul normal. In insuficiențele de digestie și absorbție, de tranzit, ele apar sub formă de grasimi

neutre, acizi grași și săpunuri. Grăsimile neutre apar sub formă de picături mici, colorate în galben de pigmenții biliari. Grăsimile sînt colorate de reactivul Sudan III în portocaliu sau roșu, iar cu albastru de Nil, în roz.

Acizii grași apar sub formă de cristale, ace lungi fine sau lamele și sub formă de picături de diferite mărimi. Reactivul Sudan III nu colorează cristalele de acizi grași,ci le dizolvă. Acizii grași sînt colorați în albastru închis cu reactivul albastru de Nil. Săpunurile se prezintă, fie sub formă de cristale, fie ca mase neregulate, cu forme variate. Săpunurile nu se colorează cu Sudan III.

Eliminarea unei cantități mari de grăsimi indică o insuficiență pancreatică și biliară.

c. Examenul chimic constă în cercetarea pH, dozarea grăsimilor, azotului, acizilor organici, a amoniacului, a hemoragiilor oculte și a pigmenților biliari.

Determinarea pH se face cu hîrtia de turnesol - în mod normal este neutră, în prezența unei colopatii de putrefacții reacția este alcalină, într-o colopatie de fermentație reacția devine acidă.

Dozarea grăsimilor. Normal se elimină prin scaun maximum 5 g grăsimi pe zi; eliminarea unei cantități mai mari indică prezența unor afecțiuni pancreatice, hepatice, intestinale.

Dozarea azotului. Normal se elimină prin fecale 2,5 g azot în 24 ore. Valori peste 3 g azot în 24 ore definesc creatorea (pancreatite cronice enteropatii cronice, sindroame de mal absorbție).

Cercetarea pigmenților biliari. In fecalele normale se găsesc stercobilinogen și stercobilină. Prezența bilirubinei denotă un tranzit intestinal rapid. Absența pigmenților biliari denotă existența unui obstacol biliar. Normal 20-280 mg/100 g materii fecale.

Determinarea acizilor organici și amoniacului. Oferă relații asupra predominării procesului de putrefacție sau fermentație. Normal acizii organici variază între 15-18 ml HCl n/10 la 10 g materii fecale și amoniac între 1-4 ml de hidroxid de sodiu 1/10 pentru 10 g materii fecale.

Determinarea hemoglobinei în materiile fecale

In materiile fecale, hemoglobina este uneori atît de modificată şi se găseşte în cantitate atît de mică, încît se poate pune în evidenţă numai prin reacţii chimice. Procedeele chimice sînt foarte sensibile; din această cauză, rezultatul pozitiv nu are nici o valoare decît în cazul cînd s-au eliminat complet din regimul alimentar toate alimentele care conţin sînge precum şi medicamente ce conţin fier. Regimul durează 3 zile şi este compus din lapte şi făinoase.

Reacţia A d l e r utilizează reactivul Adler:

- benzidină cristale, acid acetic 50 %, apă oxigenată 10 %.

In 5 ml acid acetic 50 % se dizolvă 0,025 mg benzidină. După dizolvarea completă se adaugă 2 ml apă oxigenată 10 %.

Tehnica. O mică porţiune din materiile fecale se triturează cu 10 ml apă. Se filtrează şi se fierbe filtratul pentru distrugerea oxidazelor leucocitare.

Reactivul Adler se repartizează în două eprubete: o eprubetă serveşte ca martor şi nu trebuie să dea în 20-30 minute o coloraţie albastră sau verzuie, iar în cealaltă se adaugă picătură cu picătură 1-2 ml filtrat fiert şi răcit; în prezenţa sîngelui apare o colorare albastră.

d. Examenul bacteriologic (coprocultura) reprezintă însămînţarea pe medii selective de cultură a materiilor fecale.

e. Examen parazitologic

f. Examen micologic

2. Explorarea sucului duodenal şi intestinal

Cantitatea de suc intestinal secretat în 24 ore este de 2-3 l. Este un lichid limpede incolor cu un pH 7-8,3. Conţine substanţe organice şi anorganice. Cele mai importante substanţe organice sînt enzimele. Substanţele anorganice sînt reprezentate prin: Clorură de sodiu, bicarbonaţi. Tubajul intestinal se practică cu scopul prelevării sucului intestinal - recoltarea se face cu sonda Miller-Abbott sau sonda Einhorn.

3. Explorarea funcţiei de absorbţie intestinală. Se urmăreşte absorbţia glucidelor, lipidelor şi proteinelor.

Absorbţia glucidelor, testul cu D-xiloză. Această pentoză inactivă metabolic se absoarbe la nivelul jejunului şi se elimină în totalitate prin rinichi. Testul se efectuează astfel: dimineaţa pe nemîncate se administrează 5 g D-xiloză în 250 ml apă şi se colectează urina din următoarele 5 ore pentru determinarea xilozei. In mod normal se elimină 1,5 g xiloză. Eliminări mai reduse se vor găsi în afecţiuni care interesează porţiunea proximală a intestinului subţire (diverticuloză jejunală, etc.).

Absorbţia lipidelor şi a proteinelor se poate cerceta cu ajutorul izotopilor radioactivi. Se utilizează trioleina I^{131} acid oleic I^{131} pentru lipide; prin administrare de serum albumină umană marcată cu I^{131} sau metionină marcată cu S^{35} se cercetează absorbţia proteinelor urmărindu-se radioactivitatea sanguină şi fecală.

4. Examenul radiologic, efectuat "pe gol" al abdomenului, precum şi cu substanţă opacă (sulfat de bariu) reprezintă un examen important pentru unele afecţiuni intestinale.

5. Rectosigmoidoscopia, este o metodă deosebit de importantă pentru diagnosticul afecţiunilor recto-sigmoidiene.

6. Biopsia de mucoasă, este utilă în diagnosticul afecţiunilor intestinale difuze. Sonda de endobiopsie intestinală mai frecvent utilizată este sonda Crosby-Kugler. Pe fragmentul de mucoasă recoltat se execută examene histologice, histoenzimatice etc.

IV. Explorarea pancreasului

Explorarea pancreasului va urmări investigarea atît a pancreasului exocrin cît şi a pancreasului endocrin.

1. Explorarea funcţiei pancreasului exocrin : a. cercetarea enzimelor pancreatice se va face : în sînge, urină, materii fecale şi în sucul duodenal. In mod obişnuit se dozează amilaza.

Amilazemia este de 16-32 unităţi Wohlgemuth (UW). Este crescută în: leziuni pancreatice acute; în perioada de acutizare a pancreatitelor cronice. Este scăzută în scleroze cu atrofie pancreatică.

Cercetarea amilazei serice

Determinarea amilazei se bazează pe acţiunea specifică a amilazei de a hidroliza amidonul pînă în stadiul de dextrină.

Metoda Wohlgemuth

Principiu. O unitate de amilază sau unitate Wohlgemuth(U.W) este cantitatea de ferment care poate degrada 1 mgr amidon în 30 minute, la temperatura de 38° pînă în stadiul de dextrine necolorabile prin iod.

Tehnică. Se numerotează 10 eprubete de hemoliză de la 1-10. In prima eprubetă se introduc 2 ml de ser (urină, suc duodenal) iar în celelalte 9 cîte 1 ml soluţie NaCl 1 % apoi se ia din prima eprubetă 1 ml se trece în a doua, se amestecă, se ia din aceasta 1 ml care se trece în a treia ş.a.m.d. pînă la eprubeta 10. Mililitrul extras din ultima eprubetă se aruncă. Se realizează astfel o serie de diluţii progresive, în care fiecare eprubetă conţine jumătate din cantitatea de ferment a celei premergătoare. In eprubetele 2-10 se adaugă cîte 2 ml dintr-o soluţie de amidon 1 %o - se agită şi se pun în termostat la 38° timp de 30'. După ce sînt scoase, sînt răcite repede la un curent de apă, pentru întreruperea acţiunii fermentului, şi se adaugă în fiecare cîte 1-3 picături de sol.de iod N/50. Eprubetele care conţin amidon nehidrolizat, prezintă o culoare albastră eprubetele cu amidon digerat prezintă după gradul de scindare o culoare roşie albastră (eritrodextrina) albastru violet, roşie-gălbuie,sau galbena. Limita inferioara a acţiunii fermentative este indicată de prima eprubetă din serie care prezintă culoarea albastru-roşietică,calculul făcîndu-se pe baza celei imediat premergătoare -

Calcul: U.D.(U.W)=2^X unităţi diastazice (unităţi Wolgemuth) unde X = Nr.eprubetei unde nu mai apare culoarea albastră sau indicele de diluţie se înmulţeşte cu 2.Diluţiile realizate în diferitele eprubete sînt:

Eprubeta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Diluţia	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512

Exemplu : dacă culoarea albastru-roşietică a apărut în eprubetă 9,calculul se face pe baza celei de a 8 (diluţia 1/128). Deci puterea amilazică este de 128 x 2 = 256 U.W. sau 2^X = X = = Nr.eprubetei 2^8 = 256 U.W.

Calcul după formula 2^x

Eprubeta	1 = 2^1 =	2	U.W.
"	2 = 2^2 =	4	"
"	3 = 2^3 =	8	"
"	4 = 2^4 =	16	"
"	5 = 2^5 =	32	"
"	6 = 2^6 =	64	"
"	7 = 2^7 =	128	"
"	8 = 2^8 =	256	"
"	9 = 2^9 =	512	"
"	10 = 2^{10} =	1024	"

Amilazuria este de 32-64 UW; este modificată în aceleaşi condiţii ca şi amilaza serică.

b. Examenul coprologic (vezi examenul microscopic) acesta evidenţiază amidon nedigerat, fibre musculare incomplet digerate; prezenţa grăsimilor în cazul de insuficienţă pancreatică.

c. Explorări radio-izotopice. Scintigrama pancreatică poate indica în cazuri de pancreatite cronice o fixare redusă a radioizotopului; în cancer pancreatic, o imagine lacunară la acest nivel.

d. Explorarea radiologică. Examenul evidenţiază prin semne directe sau indirecte modificări patologice ale pancreasului: procese tumorale, procese inflamatorii, calculi pancreatici etc.

2. Explorarea funcţională a pancreasului endocrin, cercetează tulburările metabolismului glucidic care apar secundar unei carenţe sau hiperproducţii de insulină. Testele mai frecvent utilizate sînt: proba hiperglicemiei provocate, proba dublei încărcări cu glucoză (Staub-Traugott), testul cu tolbutamidă (vezi capitolul fiziopatologia metabolismului glucidic).

V. Explorarea ficatului şi căilor biliare

Principalele metode de explorare a ficatului pot fi sistematizate în funcţie de diferitele sindroame ce caracterizează suferinţa hepatică; este util de a fi complectate cu expl. morfologică.

1. Teste de investigare a sindromului de hiperactivitate mezenchimală

Afectarea mezenchimului în cursul bolilor hepatice se

traduce prin hiperactivitatea celulelor Kuppfer şi infiltraţii limfoplasmocitare periportale. Pe plan umoral acestea se pot evidenţia în modificarea unor teste de disproteinemie şi a electroforezei (vezi cap.fiziopatologia metabolismului protidic).

2. Teste de investigare a sindromului de hepatocitoliză

Agresiunile variate (infecţii, substanţe toxice, medicamente) produc modificări morfofuncţionale a celulelor hepatice (organite, citoplasmă, membrane celulare), cu trecerea unor enzime din celulă în ser. Se vor doza :

a. Transaminazele sînt enzime catalizatoare în procesele de amineacidogeneză, Valori ridicate în ser, sînt indicii de distrucţie tisulară. Deşi nu sînt specifice pentru ficat sînt utile în decelarea leziunilor incipiente şi în urmărirea evoluţiei afecţiunii.

In practică, se cercetează două varietăţi de transaminază G.P.T. şi G.O.T.

Raportul dintre G.P.T./G.O.T. reprezintă coeficientul de Ritis (n=1,3-1,6).

G.P.T. (alanin-cetoglutarat-aminotransferază) normal 25 U.
(transaminază glutamico-piruvică) Karmen.

G.O.T.(asparat-cetoglutarat-aminotransferaza) normal 40 U.
(transaminază oxalico-acetică) Karmen

In hepatitele acute transaminazele cresc brusc (500 U.K.). In hepatita cronică creşterea acestora indică agravarea leziunilor hepatice. In tumori hepatice şi ciroză se constată de asemenea valori modificate. Transaminazele pot fi crescute pasager în afecţiuni biliare inflamatorii şi obstrucţie coledociană.

b. Lactat-Oxido-reductaza (LDH) normal 100-500 U.K. are în general acelaşi comportament ca şi transaminazele.

c. Glutamat-oxido-reductaza este o enzimă exclusiv mitocondrială. Este modificată numai în hepatitele acute grave şi în procesele distrofice sau necrotice din hepatitele cronice şi ciroza hepatică, de asemeni în procesele bilio-obstructive.

d. Ornitin-carbamil-transferaza (OCT).

Determinarea acestei enzime din ciclul ureoformator, reprezintă un test preţios, de investigare a leziunilor incipiente a hepatocitului, fiind de o valoare deosebită în hepatita acută.

Este util de asemeni, în urmărirea evoluţiei hepatitei cronice şi în ciroză.

e. Sideremia. Valorile normale ale fierului seric (ferul poate fi eliberat în urma citolizei hepatice) sînt de 110-120 gama % la bărbat şi 85-90 % la femei.

In hepatita acută sideremia creşte constant, paralel cu gravitatea bolii.

Se observă de asemeni creşteri mai importante, în hepatitele toxice şi în hepatita subacută alcoolică.

In obstrucţii biliare, sideremia creşte odată cu apariţia leziunilor hepato-celulare.

3. Teste de investigare ale insuficienţei hepatocelulare

a. Determinarea fibrinogenului (concentraţia plasmatică normală, 0,2-0,4 g/100 ml ser); scade în cazul unor distrofii hepatocelulare severe.

b. Explorarea complexului protrombinic (normal 11-13 secunde) corespunzător unei concentraţii de 100 %. Valorile limite normale sînt între 16 secunde (110 %) şi 11 secunde (80 %). Valori sub 60 % sînt considerate ca o expresie a disfuncţiei hepatocelulare.

Testul saturării cu vitamină K (Koller). Prin acest test se poate face un diagnostic diferenţial între un timp de protrombină prelungit, produs prin leziuni hepato-celulare, sau produs de o resorbţie anormală de vitamina K. Testul constă în determinarea timpului de protrombină înainte şi după administrarea i.v. de vitamină K. Dacă se obţine o ameliorare de cel puţin 15 % se poate diagnostica o scădere a complexului protrombinic prin resorbţie insuficientă de vitamina K. Dacă constanta rămîne nemodificată aceasta indică o sinteză deficitară prin lezarea hepatocitului.

c. Explorarea metabolismului glucidic

In afecţiunile hepatice se vor produce tulburări ale acestui metabolism, ficatul fiind un organ important în menţinerea echilibrului glicemic (vezi cap. Fiziopatologia metabolismului glucidic).

d. Explorarea metabolismului lipidic

Ficatul deţine un rol important în metabolismul lipidic realizînd oxidarea lipidelor, sinteza de fosfolipide, colesterol

şi esteri de colesterol. In afectarea celulei hepatice se vor produce tulburări ale metabolismului lipidic (vezi cap.Fiziopatologia metabolismului lipidic).

4. Teste de investigare ale funcţiei de epurare. Aceste teste investighează capacitatea ficatului de epurare. Pentru această investigare se folosesc o serie de substanţe colorate: indigo carmin, fenolftaleina, azorubin S, verdele de indocianină, tetrabromsulfonpftaleinatul de sodiu (BSP) etc.

In practica curentă se utilizează BSP folosindu-se ca metodă: determinarea retenţiei în plasmă a BSP, sau determinarea clearance-ului hepatic.

Determinarea retenţiei în plasma a BSP constă în dozarea cantităţii de substanţă care nu a fost metabolizată şi nici eliminată în urină după 45 de minute de la injectarea i.v. a substanţei Normal, după 45 minute retenţia de colorant este sub 5 % (urme). In hepatitele cronice, ciroze uşoare, retenţia este de 5-15 % în cele severe între 15-50 %.

In practică se foloseşte frecvent determinarea clearance-ului fracţionat sau relativ care constă în prelevarea succesivă de ser după injectarea substanţei şi urmărirea curbei de epuraţie.

5. Explorarea morfologică a ficatului

a. Laparoscopia (peritoneoscopia) - constă în investigarea cavităţii abdominale cu ajutorul unui endoscop după ce s-a executat în prealabil un pneumoperitoneu.

b. Puncţia biopsică hepatică

c. Explorarea hepatică cu radio-izotopi

Explorarea mezenchimului hepatic, cu 198 Au.coloidal se foloseşte pentru determinarea debitului sanguin hepatic (D.S.H.ml/minut) şi cercetarea scintigrafică a splinei şi ficatului.

d. Splenoportografia izotopică se utilizează în sindromul de hipertensiune portală.

6. Teste de investigare a sindromului bilio-excretor

Aceste teste presupun: examenul bilei şi a căilor biliare, determinarea pigmenţilor şi acizilor biliari precum şi dozarea enzimelor de excreţie.

a. Prin tubajul duodenal, se examinează căile biliare, duodenul şi pancreasul exocrin. Această metodă oferă indicaţii asupra componenţilor bilei, precum şi asupra dinamicii scurgerii bilei.

Bila recoltată va fi supusă examenului macroscopic, chimic, citologic, parazitologic şi bacteriologic.

Examenul macroscopic :-bila A (coledociană) este un lichid clar, puţin viscos, de culoare galben-aurie;

-bila B (veziculară) în cantitate de 40-60 ml are o culoare verde-brună;

-bila C (hepatică) culoare galben-aurie.

In cazul unei colecistite cronice, bila are o culoare verzuie. In procesele inflamatorii ale căilor biliare conţine o cantitate mare de mucus.

Examenul chimic evidenţiază componenţii bilei.

Constituenţii principali ai bilei sînt : sărurile biliare, (glicolatul de sodiu şi taurocolatul de Na); pigmenţi biliari, (bilirubina şi biliverdina), colesterolul, lecitina, acizi graşi, mucina şi substanţe anorganice : cloruri de K, Ca, bicarbonaţi, fosfaţi.

Examenul citologic: la examenul microscopic al sedimentului biliar, în mod normal se găsesc: rare celule epiteliale, leucocite şi hematii. In condiţii patologice apar numeroase celule epiteliale şi sanguine (duodenită) - celule neoplazice - cristale de colesterină.

b Explorarea radiologică oferă relaţii asupra căilor biliare intra şi extrahepatice precum şi asupra venei porte prin splenoportografie.

Se efectuează examene radiologice simple sau radiografii cu substanţe de contrast.

c Determinarea pigmenţilor biliari şi a sărurilor biliare se va efectua în sînge, urină şi materii fecale.

~~cale.~~ Se vor cerceta de asemeni o serie de enzime "de excreţie" localizate în membrana hepatocitului şi eliminate de bilă.

Examenul sîngelui

Se va determina în ser : bilirubina totală, bilirubina conjugată şi neconjugată, precum şi acizii biliari (colalemia). Determinarea bilirubinei conjugate şi neconjugate în ser: se efectuează curent prin reacţia Hijmans van den Bergh care reprezintă un test calitativ. Determinarea cantitativă se efectuează prin metoda colorimetrică Malley, Fuentes, etc..

Valorile normale ale bilirubinei totale variază între 0-10 mg %o cea mai mare parte fiind constituită din bilirubina neconjugată. Bilirubina neconjugată este crescută în icterul hemolitic (prehepatic) sau în cazul incapacităţii de conjugare a celulei hepatice (sindromul Crigler-Najjar, icterul fiziologic a noilor născuţi etc.).

Creşterea bilirubinei conjugate indică un icter hepatic.

Acizii biliari (colalemia). Valorile normale sînt sub 1o micro-g/ml. Se pot evidenţia printr-un examen calitativ (reacţia Hay). Dozarea cu diferenţierea acizilor biliari se execută prin metoda (Sherlock, Careij etc.).

Acizii biliari sînt crescuţi în icterele hepato-celulare precum şi în icterele obstructive).

Examenul urinei

Determinarea bilirubinei se evidenţiază curent prin reacţii calitative, (reacţia Gmelin Grimbert etc.) deoarece în mod normal aceasta nu se găseşte în urină.

In icterele hepato-celulare şi obstructive bilirubina apare în urină sub formă conjugată (hidrosolubilă).

In icterele hemolitice, bilirubina neconjugată deşi în exces nu trece prin filtrul renal fiind liposolubilă. Urobilinogenul şi urobilina se evidenţiază în mod obişnuit printr-o determinare calitativă. (metoda Erlich). Urobilina va fi prezentă în icterele obstructive parţiale, în icterele hemolitice.

Sărurile biliare (colaluria) se evidenţiază prin reacţia Hay (floare de sulf) reacţia Pettenkorer etc. Sînt prezente în icterele prin hepatită şi cele obstructive.

Examenul materiilor fecale

In condiţii fiziologice în materiile fecale, se găseşte stercobilinogen şi stercobilină.

Se evidenţiază cu ajutorul reacţiei cu sublimat, perclorură de fier, acetat de zinc etc. Metoda Goiffon care utilizează soluţia saturată de clorură mercurică reprezintă unul din testele calitative curent utilizate. In icterul obstructiv, materiile fecale, sînt decolorate - stercolibinogenul şi stercobilina, fiind absente - In icterul hemolitic fecalele sînt intens colorate. In icterele hepato-celulare materiile fecale sînt deschise la culoare stercobilina fiind scăzută. Sărurile biliare, normal nu se găsesc în materiile fecale.

d Determinarea enzimelor de excreţie

Fosfataza alcalină: valoarea normală 1-4 U Bodansky/100 ml sînge sau 3-14 U.King-Armstrong/100 ml sînge. In icterele obstructive se găsesc valori crescute în ser.

Nucleotidaza, intervine în metabolismul acizilor nucleici. Se găseşte localizată în membranele celulare care delimitează capilarele biliare, în sinusoide, şi celulele Kuppffer - Valoare normală 5-8 U.I./l. Reprezintă un indicator preţios în cazul icterelor obstructive.

Leucin-amino-peptidaza. Valori normale: 15,8 m.U/ml - este o enzimă citoplasmatică utilizată pentru diferenţierea icterelor; indică de asemeni leziuni hepato-celulare.

Tehnici biochimice curente în sindromul icteric

Examenul sîngelui: examenul bilirubinei conjugate şi neconjugate. Metoda van den Bergh.

Bilirubina dă cu diazoreactivul Ehrlich un produs colorat în roşu purpuriu, a cărui intensitate este proporţională cu concentraţia bilirubinei prezente.

Reactivi :

1. Diazo I: 0,5 g acid sulfanilic sînt dizolvate în 100 ml apă distilată; după dizolvare se adaugă 1,5 ml acid clorhidric concentrat (D= 1,19).

2. Diazo II: nitrit de sodiu 0,5 g %. Clorură de sodiu 0,9g%

(Diazo I 6,4 ml + Diazo II 0,2 ml = Diazo reactivul Ehrlic)

Tehnica. Se iau trei eprubete de hemoliză în care se pun succesiv :

	Nr.1 bilirubina (conjugată) (ml)	Nr.2 proba martor (ml)	Nr.3 bilirubina (neconjugată) (ml)
Ser nehemolizat	0,5	0,5	0,5
Reactiv Ehrlich	0,5		0,5
Clorură de sodiu 0,9 %	1,0	1,5	-
Alcool	-	-	1

Eprubetele se agită şi se lasă în repaus 5 minute, apoi se face calitativ aprecierea rezultatelor.

Dacă a apărut culoarea roşie în eprubeta nr.1 = bilirubină conjugată,directă.

Dacă a apărut culoarea roşie în eprubeta nr.3 = bilirubină neconjugată,indirectă.

Dacă culoarea roşie a apărut atît în eprubeta nr.1, cît şi în eprubeta nr.3 = bilirubină directă şi indirectă.

Determinarea cantitativă se face colorimetric faţă de soluţie de bilirubină care conţine 0,5 mg bilirubină % ml.

O unitate van den Bergh = 0,50 mg bilirubină/100 ml ser.

Examenul urinii

Determinarea urobilinogenului

Metoda E h r l i c h . Reacţia se bazează pe culoarea roşie pe care o dă urobilinogenul cu paradimetilaminobenzaldehidă (reactivul Ehrlich) în mediu acid.

Reactiv : reactiv Ehrlich : 5 g paradimetilaminobenzaldehidă sînt dizolvate în 150 ml acid clorhidric concentrat (D=1,19) + 150 ml apă distilată.

Tehnica. Intr-o eprubetă se pun 10 ml urină proaspătă şi

1 ml reactiv Ehrlich, se amestecă şi se observă rezultatul după 3-5 minute. Prezenţa urobilinogenului este indicată de apariţia unei coloraţii roşii.

Diferenţe calitative. Reacţia intens pozitivă = culoarea apare imediat la rece.

Reacţia pozitivă = culoarea apare după 10 minute la rece.

Reacţia negativă = culoarea nu apare nici la rece, nici la cald.

Determinarea bilirubinei

1. Metoda de orientare se face cu acid azotic fumans. Se udă cu urină o hîrtie de filtru şi se pune în mijlocul acesteia o picătură de acid azotic fumans: inelele colorate verzui indică prezenţa bilirubinei şi biliverdinei.

2. Metoda G m e l i n . Constă în oxidarea bilirubinei cu acid azotic în biliverdină.

Reactiv: acid azotic concentrat (D = 1,19) 100 ml + 0,06 g nitrit de sodiu.

Tehnica. Intr-o eprubetă cu picior se pun 5 ml urină. Cu ajutorul unei pipete efilate se introduc, lăsînd să curgă liniştit la fundul eprubetei 1 ml din reactivul acid azotic + nitrit de sodiu. Reactivul determină, în caz pozitiv, apariţia unei serii de inele colorate în verde, albastru, violet, galben. Inelul verde este datorit bilirubinei.

Determinarea acizilor biliari (Colaluria) Proba Hay

Acizii biliari au proprietatea de a reduce tensiunea superficială a lichidelor în care sînt dizolvaţi.

Tehnica: într-un pahar Berzelius se pun : 20 ml urină ţinută la rece cîteva ore şi deasupra ei se presară prin tifon floare de sulf fin pulverizată. Dacă floarea de sulf cade imediat la fund, urina conţine puţin (0,01 g %) acizi biliari; dacă pentru aceasta este necesară o agitare uşoară, urina conţine 0,005 g % acizi biliari. Acizii biliari lipsesc atunci cînd floarea de sulf, chiar după o agitare, continuă să plutească la suprafaţă. Reacţia nu este specifică pentru că alcoolul, cloroformul, acidul salicilic, acidul acetic, timolul etc. scad de asemenea tensiunea superficială a urinii.

Examenul materiilor fecale

Determinarea pigmenților biliari - Metoda G o i f f o n

Principiu : Pigmenții biliari în prezența unei soluții apoase de sublimat dau, după un anumit interval de timp, o culoare roșie-cărămizie (stercobilină) sau verde (bilirubină netransformată).

Reactiv: soluție saturată de clorură mercurică în apă.

Tehnica. Se amestecă bine într-un mojar 3 g materii fecale cu 100 ml apă.

Se toarnă într-un cilindru gradat de 25 ml un volum de 15 ml emulsie de fecale și 2 ml soluție de sublimat (I).

Reacția se citește după 30 de minute și apoi după 24 ore. In prezența stercobilinei și stercobilinogenului, culoarea soluției și a depozitului este roșie-cărămizie, în timp ce, în prezența bilirubinei netransformate, apare o culoare verde. In lipsa pigmenților biliari sau a derivaților nu se obține nici o culoare.

Variații fiziologice. In mod normal, materiile fecale conțin stercobilinogen-stercobilină.

Explorarea paraclinică a aparatului digestiv

I. Explorarea biochimică a salivei	a-determinarea pH b-identificarea mucinei c-identificarea fosforului, sodiului, potasiului, calciului.	
II. Explorarea stomacului	1. Expl. funcției secretorii (ex. sucului gastric)	a) dozarea acidității b) determinarea pepsinei c) ex. macroscopic d) ex. microscopic
	2. Expl. funcției evacuatorii	a) ex. radiologic b) ex. rezidul gastric
	3. Ex. endoscopic, biopsic, citologia dirijată	
III. Explorarea intestinului	1. Ex. coprologic	a) ex. macroscopic b) ex. microscopic c) ex. chimic d) ex. bacteriologic e) ex. parazitologic f) ex. micologic
	2. Expl. sucului duodenal și intestinal	
	3. Expl. funcției de absorbție intestinală:	- glucidelor - lipidelor - proteinelor
	4. Ex. radiologic	-
	5. Rectosigmoidoscopia	-
	6. Ex. endoscopic, biopsic	-

IV. Explorarea pancreasului	1.Expl.pancreasului exocrin	a)dozarea enzimelor b)ex.coprologic c)expl.radio-izotopice d)expl.radiologică
	2.Expl.pancreasului endocrin	-
V.Explorarea ficatului şi căilor biliare	1.Testul de investig.a sindrom. de hiperactivitate mezenchim.	a)Teste de disproteinemie b)Electroforeza c)Imunoelectroforeza
	2.Teste de investigare a sindromului de hepatocitoliză	a)G.P.T.-G.O.T. b)L.D.H. c)Glutamat-oxido-reductaza d)O.C-T- e)sideremia
	3.Teste de investigare a insuficienţei hepatocelulare.	a)determinarea fibrinogenului b)determinarea complex protrombinic c)expl.met.glucidic d)expl.met.lipidic
	4.Teste de investigare a funcţiei de epurare	-
	5.Expl.morfologică a ficatului	a)Laparascopia b)Puncţia biopsică hepatică c)Expl.cu radio-izotopi d)Expl.radiologică-splene-portografic.
	6. Teste de investigare a sindromului bilio-excretor	a)ex.bilei -ex.macroscopic -ex.chimic -ex.citologic, bacteriologic parazitologic b)ex.radiologic c)ex.pigmenţi biliari şi ac.biliari în: -sînge -urină -materii fecale d)determinarea enzimelor de excreţie: -Fosfataza alcalină -nucleotidaza -Leucin-amino-peptidaza

Capitolul X

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI PROTIDIC

Metabolismul protidic reprezintă un proces dinamic în care fenomenele de desintegrare și remaniere se succed în mod continuu, interesînd toate protidele.

Intre proteinele plasmatice, cele din organele proteinoformatoare și țesuturile economiei, există un echilibru, reglat prin sisteme de control complexe. Acest echilibru protidic este oglindit în diversele componente ale proteinelor plasmatice. Plasma sanguină conține un număr important de proteine cu proprietăți fizico-chimice și funcționale diferite. Ansamblul tuturor acestor proteine formează ceea ce numim proteinemia a cărei valoare este de 75 g ‰ (16 mEq ‰). Proteinele plasmatice pot fi împărțite în 3 mari categorii: albumine (4o-5o g ‰) globuline(25-3o g‰) și fibrinogen (2,o-4,o g ‰). (Raport $\frac{A}{G}$ = 1,2-1,6)

Devierea cantitativă și calitativă a compoziției proteice a plasmei în raport cu euproteinemia constituie disproteinemia. Deci aceasta va apare în cursul unei hipo sau hiperproteinemii sau în cazul apariției unor proteine străine sîngelui normal (paraproteinemii).

Scopul lucrării este de a prezenta :

A/ Unele modele experimentale de producere a dezechilibrului protidic.

B/ O serie de teste de explorare a echilibrului proteic.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale și pe animalele la care s-au realizat diverse tulburări experimentale ale echilibrului proteic.

A. Modele experimentale de producere a unui dezechilibru proteic

1. Hepatita cronică cirogenă

Tehnica. La un cîine se efectuează ligaturarea canalului coledoc. Investigarea echilibrului protidic se va face după 5o-6o zile.

Interpretare. Prin ligaturarea canalului coledoc, se va produce o stază biliară, ce va determina la nivelul ficatului le-

ziuni anatomo-patologice ce merg de la necroza în focar pînă la atrofia celulelor hepatice. Aceste leziuni vor determina atît afectarea sintezei de proteine cît şi alte tulburări metabolice.

2. Hepatita toxică prin tetraclorură de carbon

Tehnica. Administrarea cronică a tetraclorurei de carbon, la animale, determină o ciroză de tip Laennec. Substanţa poate fi administrată pe cale orală, subcutanată, intramusculară sau prin inhalaţii.

Introducerea tetraclorurei de carbon parenteral (subcutan sau intramuscular) se va face astfel. La iepure cîte o,3 ml zilnic timp de 4o-5o zile. La şoareci 7-12 injectări, cîte o,o4-o,o5 ml de două ori pe săptămînă.

In cazul cînd substanţa se va administra pe cale orală aceasta se va introduce prin sondă sau în alimentaţie. La iepure şi cobai tetraclorura de carbon se introduce în doză de o,25 ml de două ori pe săptămînă. La şobolan intoxicaţia se realizează administrînd cîte o,5-1 ml tetraclorură de carbon timp de 3 zile. La cîini se obţine o intoxicaţie prin administrarea de tetraclorură de carbon în lapte timp de 6 zile cîte 1 ml. Tulburările devin manifeste în perioade de timp variabile.

Interpretare. Prin administrarea tetraclorurei de carbon, s-a realizat o hepatită toxică, caracterizată din punct de vedere morfologic prin necroză centrolobulară şi degenerescenţă grasă. Din punct de vedere funcţional se produce alterarea sintezei proteice, precum şi a celorlalte funcţii hepatice. Leziunile hepatice produse prin intoxicare cu tetraclorură de carbon au fost atribuite uneia din următoarele cauze:

- tulburarea circulaţiei sanguine intralobulare, produsă de tumefierea celulelor parenchimale;
- tulburarea proceselor oxido-reducătoare datorită acţiunii directe a toxicului asupra hepatocitelor;
- iritarea primordială a centrilor vegetativi simpatici superiori, cu urmări secundare asupra circulaţiei hepatice (vasoconstricţii) şi o hipersecreţie de catecolamine.

3. Nefroza experimentală.

Tehnica. Se injectează subcutanat la un cîine sublimat

(soluţie 2 %) 2o mg/kg.greutate.

Interpretare. Leziunile anatomo-patologice renale produse prin sublimat, se vor traduce prin creşterea permeabilităţii membranei glomerulare şi diminuarea reabsorbţiei tubulare. Aceste tulburări morfo-funcţionale vor fi însoţite şi de pierderea prin urină de proteine în cantitate mare,

Rezultate. Examenele de laborator, efectuate la aceste animale pentru investigarea echilibrului protidic vor evidenţia: alterarea testelor de labilitate serică determinată de scăderea albuminei şi $alfa_1$ globuline, şi de creşterea $alfa_2$,beta şi mai ales a gamaglobulinelor.

Tabloul electroforetic constă în scăderea fracţiunii albuminice şi o creştere foarte accentuată a gamaglobulinelor.

B. Teste de explorare a echilibrului proteic

I. Teste de labilitate coloidală a serului (teste de disproteinemie).

Disproteinemia se însoţeşte de un dezechilibru coloidal al serului, ce poate fi pus în evidenţă prin reacţii de floculare nespecifică.

Aceste reacţii pot evidenţia modificări cantitative ale diferitelor fracţiuni globulinice sau chiar alterări calitative ale proteinelor. In reacţiile de floculare sau de labilitate coloidală, substanţa străină introdusă în ser (săruri ale metalelor grele, precipitanţii organici, substanţe coloidale) joacă rolul de agent declanşator al labilităţii serice.

Reacţiile se fac cu ser proaspăt, sîngele recoltîndu-se dimineaţa pe nemîncate, cu seringa curată şi uscată pentru a evita hemoliza.

1. Reacţia cu clorură de mercur (Gross)

Serul este tratat cu soluţie Hayem şi se urmăreşte apariţia unei prime floculări reversibile, care dispare prin agitare.

Reactivi: soluţie Hayem: o,5 g sublimat + 5 g sulfat de sodiu cristalizat şi 2 g clorură de sodiu se dizolvă în 2oo ml apă distilată.

Tehnica. Intr-o eprubetă de hemoliză se măsoară 1 ml ser nehemolizat şi dintr-o microbiuretă se adaugă picătură cu picătură

soluţie Hayem. După fiecare picătură se priveşte în zare, pentru a urmări apariţia unei floculaţii. Se agită totdeauna eprubeta înaintea unui nou adaus. Se procedează în acest mod pînă se ajunge la apariţia unei floculaţii mai pronunţate la suprafaţa serului, ca un inel îngust alburiu care cedează după o agitare mai energică. Din această cauză reacţia se numeşte reversibilă. Se notează numărul de milimetrii de soluţie Hayem întrebuinţaţi. Se continuă apoi titrarea cu soluţia Hayem, pînă se ajunge la o tulburare permanentă, ireversibilă, în formă de nor, care, prin lăsare în repaos, se sedimentează. Se notează din nou numărul de milimetrii de soluţie Hayem stabilind astfel graniţa superioară sau floculare ireversibilă.

Valori normale: graniţa inferioară de floculare are loc în mod normal, în jurul a 1,5 ml soluţie Hayem. Graniţa superioară în mod normal se produce în jurul a 2,5 ml soluţie Hayem. Scăderea uneia din graniţe se produce proporţional cu scăderea celeilalte. Limita inferioară de floculare este scăzută sub cifrele normale în alterările celulare hepatice, traducînd o insuficienţă cantitativă sau calitativă a parenchimului. Reacţia Gross este considerată ca un test de leziune parenchimatoasă. Indică o scădere a albuminelor şi o creştere în special a gamaglobulinelor.

Reacţia Gross modificată. Se pun într-o eprubetă o,5 ml ser şi o,5 ml soluţie Hayem, apoi se agită. Dacă imediat după agitare sau în primele două ore apare un precipitat, rezultatul se notează cu intens-pozitiv (+++), după 4 ore rezultatul se notează cu pozitiv (++) iar după 24 ore se notează cu slab pozitiv (+). Reacţiile în care se observă o opalescenţă fără precipitat sînt considerate negative.

2. Reacţia Tymol (metoda M a c L a g a n)

Soluţia-tampon pH 7,8 saturată cu timol produce precipitarea serurilor disproteinemice. Reacţia se bazează pe formarea unui complex de globuline, fosfolipide, colesterol şi timol.

Reactivi.

1. Tampon veronal la pH 7,8: 1,o8 g veronal sodic (dietilbarbiturat de sodiu) + 1,38 g veronal (acid dietilbarbituric la 5oo apă distilată).

2. Soluţie timol: lo g timol la loo ml alcool 96°. Reactivul tampon veronal-timol se prepară adăugînd 1 ml soluţie timol la loo ml tampon veronal pH 7,8.

Tehnica. La un ml ser proaspăt se adaugă 6 ml reactiv tampon veronal-timol, se agită şi după 3o de minute se evaluează turbiditatea, prin comparare cu o gamă de etalonare. Rezultatul se exprimă în unităţi Mac Lagan.

Valori normale : o-4 u Mac Lagan

3. Reacţia cu sulfat de zinc (testul Kunkel). Este o reacţie de precipitare a serului cu sulfat de zinc. Indică o creştere a gamaglobulinelor.

Reactivi. Sulfat de zinc tamponat, cu pH = 7,5.

(Sulfat de zinc o,o24 g, veronal sodic o,21 g, veronal o,28 g, apă distilată ad. 1ooo ml).

Tehnica. La un ml ser proaspăt se adaugă 6 ml reactiv sulfat de zinc tamponat.

Reacţia este pozitivă, dacă după 3o de minute se produce o tubiditate mai mult sau mai puţin intensă care se poate aprecia fie la scara de timol, fie la fotocolorimetru

Valori normale 2-8 U.M.L.

4. Reacţia cu sulfat de cadmiu (Testul W u h r m a n n). Cadmiul produce precipitarea serurilor care conţin o cantitate crescută de alfa şi gamaglobuline, şi o cantitate scăzută de albumine.

Reactivi: sulfat de cadmiu 4o %o

Tehnica. La o,4 ml ser se adaugă 4 picături de reactiv. Reacţia este pozitivă dacă în 5 minute apare o turbiditate. Rezultatul se notează cu +++ dacă precipitatul apare masiv şi imediat, cu ++ dacă apare pînă la 5 minute. Reacţia este negatvă dacă amestecul rămîne clar.

5. Reacţia T a k a t a - A r a - B a u m a n n

Reactivi : 1. Soluţie de $HgCl_2$ 5 %

2. Soluţie de NaCl 2,5 %

Din aceste două soluţii se formează le diluţii după tabelul de de pagina următoare, diluţii care pot fi păstrate timp îndelungat la +4° în sticle bine închise şi vor fi utilizate la efectuarea probei:

Nr.eprubetei	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$HgCl_2$ 5 %	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
ClNa 2,5 %	94	92	90	88	86	84	82	80	78	76
Concentrația Cl_2Hg (g %)	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2

Tehnica. Se iau 10 eprubete de hemoliză, în care se introduc cîte 0,2 ml ser nehemolizat, se adaugă cîte 0,2 ml reactiv din tuburile corespunzătoare numerotate de la 1 la 10. Se lasă 15" în repaus apoi se agită eprubetele, iar după 1' se examinează.

Dacă apare o precipitare în eprubetele nr.1, 2, 3, proba este intens pozitivă.

Dacă precipitarea apare abia în eprubetele nr.4,5 proba este pozitivă.

In eprubetele nr.6,7, proba este slab pozitivă.

In eprubetele 8, 9, 10, proba este negativă.

Proba indică o scădere în concentrația albuminelor și o creștere a fracțiunilor beta și gama-globulinice.

6. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (metoda W e s t e r g r e e n).

Prin proprietățile fizico-chimice diferite legate de constituția lor moleculară, albuminele tind să protejeze stabilitatea suspensiei eritrocitelor în timp ce globulinele (mai ales hapto-globulina) și fibrinogenul au efect contrar. Orice perturbare în raportul acestora provoacă perturbări în stabilitatea în plasmă a eritrocitelor cu tendința la agregare fapt ce se traduce printr-o viteză de sedimentare crescută.

Tehnica. Cu o pipetă gradată de 1 ml se pune într-o eprubetă de hemoliză 0,4 ml citrat trisodic 3,8 %. Se scoate prin puncție venoasă, o cantitate de 2-3 ml sînge, care se pune într-o eprubetă uscată. Se aspiră imediat 1,6 ml sînge cu ajutorul unei pipete gradate de 2 ml și se adaugă în eprubeta care conține 0,4 ml citrat 3,8 %. Se amestecă. Se aspiră sîngele în pipeta Westergreen pînă la diviziunea 0, apoi se astupă cu arătorul partea de sus, pentru a se opri pe loc coloana de sînge. Vîrful pipetei se aplică pe dopul de cauciuc de la partea inferioară a stativului iar capătul superior al

pipetei se fixează în partea de sus a stativului. Pipeta trebuie să fie în poziţie perfect verticală. Se notează ora. Citirea se face după 1 şi 2 ore. Rezultatul se dă în milimetri.

Cifre normale la adulţi:

	1 oră	2 ore
Bărbat	3 - 7 mm	6 - 12 mm
Femeie	4 -12 mm	8 - 18 mm

Au fost propuse şi alte teste de disproteinemie: banda de coagulare Weltman, testul Hanger (cefalin colesterol) testul Gray (cu aur coloidul), testul Ducci (cu roşu coloidal) reacţia Jirgl etc..

La unele din aceste teste s-a renunţat complet, altele se execută preferenţial în unele servicii.

Testele de disproteinemie, au avantajul că se efectuează uşor, nu necesită reactivi sau o aparatură deosebită; au însă numai o valoare orientativă, şi datele obţinute trebuiesc interpretate numai în context cu alte explorări paraclinice precum şi cu datele clinice.

II. <u>Proteinograma</u> permite determinarea serumalbuminelor şi a fracţiunilor globulinice. Proteinele totale se determină prin metoda refractometrică.

Fracţiunile proteice serumalbuminele şi globulinele se determină prin electroforeză.

Electroforeza

Material necesar: aparat de electroforeză, hîrtie Whatmann, soluţie tampon pH 8,6, albastru de bromfenol, soluţie acid acetic 3 %.

Se numeşte în general <u>electroforeză</u> migrarea particolelor încărcate electric, dintr-o soluţie coloidală spre polul (+) sau (-) la trecerea unui curent electric.

In practica de laborator clinic se folosesc mai multe variante ale acestei metode : electroforeza în coloana de lichid (liberă) electroforeza pe hîrtie şi medii speciale, precum şi imunoelectroforeza.

Aplicarea metodei electroforezei la studiul componentei proteice a serului sau plasmei sanguine a permis izolarea unor fracţiuni proteinice a serului sau plasmei sanguine, prin viteza lor de migrare în cîmpul electric. Cel mai rapid migrează albuminele, cu viteza cea mai mică se deplasează globulinele. In raport cu viteza de deplasare a diferitelor fracţii globulinice acestea au fost denumite: alfa$_1$, alfa$_2$, beta şi gama.

Fracţiunea	Valori relative %	Valori absolute g %
albumine	58,6 ± 3	4,o - 5,o
alfa$_1$ glob.	5,4 ± o,9	o,3
alfa$_2$ glob.	7,5 ± 1,5	o,5
beta glob.	12,5 ± 1,6	1,o
gama glob.	16 ± 2,8	1,2

Cercetarea modificărilor acestor fracţiuni proteice este deosebit de valoroasă în diagnosticul disproteinemiilor care însoţesc diferitele afecţiuni.

In infecţiile acute, modificările tabloului electroforetic constau dintr-o scădere moderată a fracţiunii albuminice cu creşterea marcată a fracţiunilor alfa$_1$ şi alfa$_2$ globulinice.

In infecţiile cronice modificările electroforetice ale proteinelor serice se caracterizează printr-o scădere moderată a albuminelor, însoţită de uşoară creştere a fracţiunilor alfa şi gama globulinelor.

In infecţiile virotice, în general modificările sînt nespecifice. Există o tendinţă de creştere a fracţiunilor gama-globulinice.

In afecţiunile hepatice ce interesează parenchimul hepatic, ca ciroza hepatică, tabloul electroforetic constă dintr-o scădere marcată a fracţiunii albuminice şi o creştere foarte accentuată a gamaglobulinelor. In hepatitele acute se constată o creştere uşoară a fracţiunilor alfa$_1$ şi beta-globulinice, gamaglobulinele rămînînd la limita superioară a normalului. In cazurile cu evoluţie severă fracţiunea gamaglobulinică creşte mult, fapt care a determinat pe

unii autori să considere creşterea fracţiunii gamaglobulinice ca un indice de prognostic sever (tabel XV).

TABEL XV

Semnificaţia diagnostică a fracţiunilor proteice izolate electroforetic după A r d r y

I. Mărirea unei singure componente :

1- alfa globulina nu are semnificaţie hepatică

2- beta-globulina indică probabilitatea unui icter hemolitic;

3-gama-globulina indică probabilitatea unei hepatite sau ciroze.

II. Mărirea a 2 constituenţi:

1- alfa + beta nu au o semnificaţie hepatică

2- alfa + gama indică probabilitatea unui carcinom hepatic

3- beta + gama indică probabilitatea unui icter hemolitic sau hepatită.

III. Mărirea tuturor constituienţilor:

Indică probabilitatea unei ciroze ascitogene sau a unui icter prin obstrucţie.

TABEL XVI

Indicaţii ale variaţiilor mai semnificative ale fracţiunilor proteice în principalele afecţiuni hepatice :

Afecţiunea	Albuminele	Globulinele			Lipidele
		alfa	beta	gama	
Hepatită infecţioasă	Scăzute	Crescute iniţial. Dispariţie la 3-4 săpt.	Crescute persistent	Crescute	-
Ciroză parenchimală	Scăzute	-	-	-	-
		-	Uşor crescută	Crescute	Crescute
Icter prin obstrucţie	-	Creştere de $alfa_2$ în timp.	Creştere în timp.	-	-

Dintre metodele de investigare a echilibrului proteic electroforeza rămîne metoda de bază în cercetarea acestuia. La precizarea

unui diagnostic clinic de disproteinemie se mai pot stabili, anumite relaţii între electroforeză şi testele de labilitate serică care sînt schematizate în fig. 83

Imunoelectroforeza. Principiul şi tehnica electroforezei a stat la baza imunoelectroforezei, metodă în care fracţiunea electroforetică a proteinelor plasmatice este cuplată cu difuziunea acestora, perpendicular pe direcţia de migrare a serului antiproteină respectivă. (vezi pag. 57)

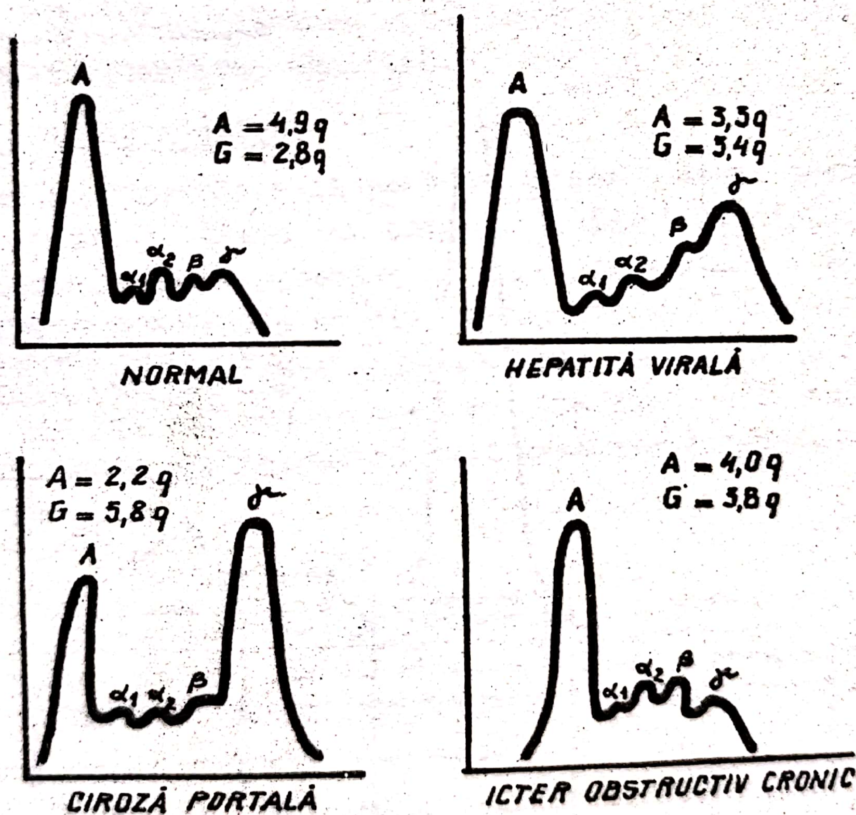
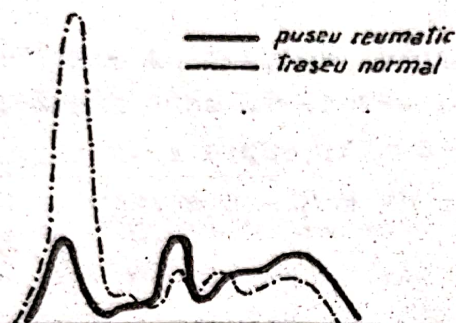
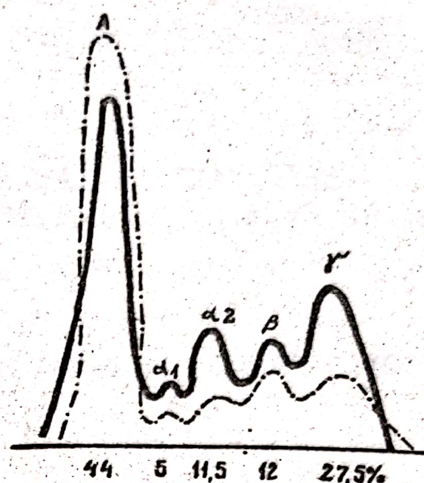


Fig. 82

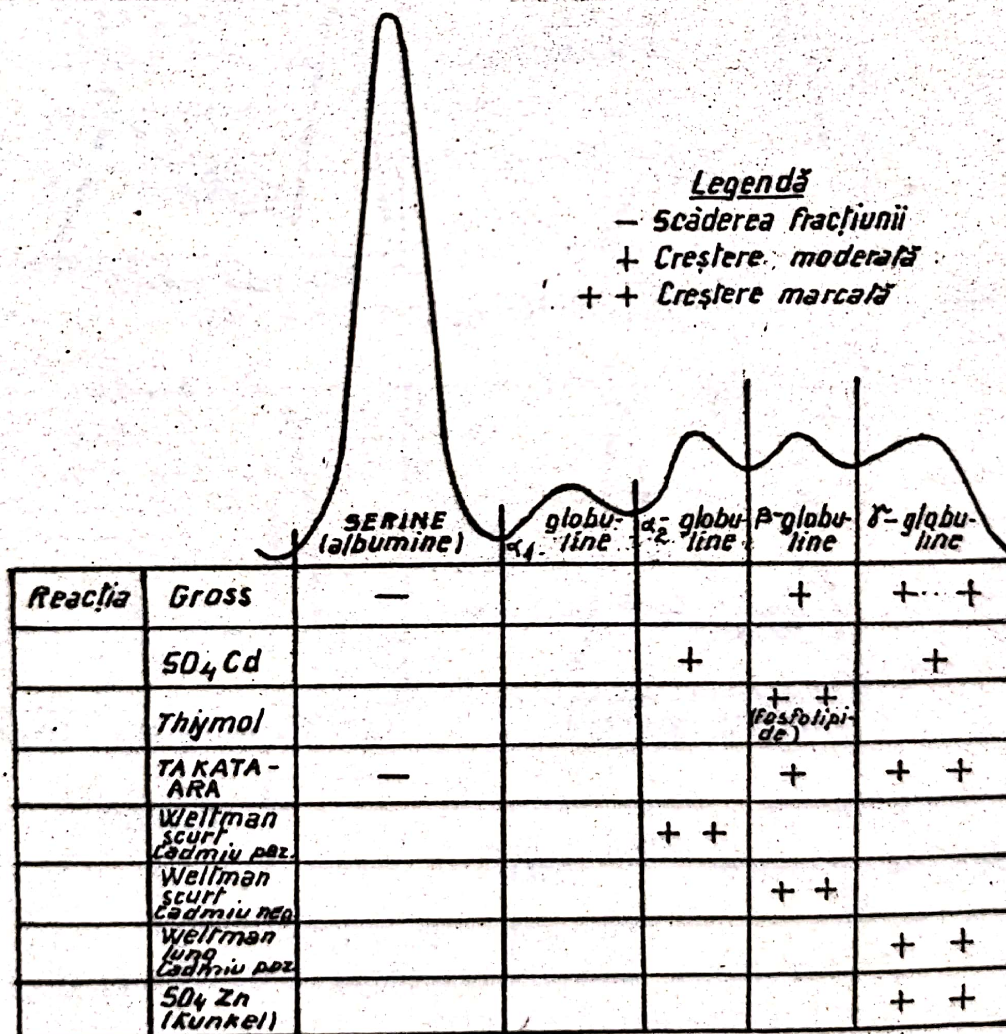
Aspectul curbei electroforetice în principalele leziuni ale ficatului.



Electroforeza în stadiul precoce al bolii Bonillaud-Sokolski.



Valori relative
Diagrama electroforetică a serului în glomerulonefritele acute



Reacția		SERINE (albumine)	α1 - globuline	α2 - globuline	β - globuline	γ - globuline
Reacția	Gross	—			+	+ +
	SO_4Cd			+		+
	Thymol				+ + (fosfolipide)	
	TAKATA-ARA	—			+	+ +
	Weltman scurt Cadmiu poz.			+ +		
	Weltman scurt Cadmiu neg.				+ +	
	Weltman lung Cadmiu poz.					+ +
	SO_4Zn (Kunkel)					+ +

Fig.83 - Relații între curba electroforetică și unele teste de disproteinemie.

Capitolul XI

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI GLUCIDIC

Scopul lucrării este de a prezenta unele modele experimentale precum şi cîteva din metodele de investigare a tulburărilor metabolismului glucidic.

Unele metode urmăresc să evidenţieze tulburări latente, aşa numitele stări prediabetice - altele stabilesc gradul tulburării sau rezervelor funcţionale ale organismului bolnav.

In lucrarea practică se va urmări atît deficienţa factorilor hiperglicemianţi sau intensificarea acţiunii celor hipoglicemianţi, deci starea de hipoglicemie, cît şi deficienţa factorilor hipoglicemianţi sau intensificarea celor hiperglicemianţi deci a stărilor de diabet latent sau manifest.

Stările hipoglicemice

In timp ce hiperglicemia este de obicei o stare permanentă, ale cărei consecinţe, de temut, nu apar decît în timp, hipoglicemia este cel mai adesea o stare paroxistică, ale cărei manifestări clinice pot ajunge pînă la starea de şoc. Etiologia este variată putînd fi afectat oricare din numeroasele organe care participă la reglarea glicemică, dar cel mai adesea e consecinţa unei cantităţi mai mari de insulină sau a unei sensibilităţi crescute a organismului la acţiunea hormonului.

Sindroame hipoglicemiante

S-au constatat crize de hipoglicemie acută în cursul unui adenom langerhansian benign sau malign, în hiperfuncţia pancreatică (fără adenom) ; dezechilibrul neurovegetativ, labilitatea crescută a echilibrului glicemic pot favoriza sau chiar determina apariţia crizelor de hipoglicemie. Uneori hiperglicemia alimentară provoacă o secreţie exagerată a insulinei ce determina hipoglicemia. Aşa apar hipoglicemiile postprandiale (unele stări de somnolenţa postprandială).

Crizele hipoglicemice se manifestă prin transpiraţii abundente, senzaţii de foame, nelinişte, midriază, tahicardie, simptome de excitaţie simpatică (reprezinta riposta hiperglicemiantă care prin adrenalină tinde să restabilească echilibrul glicemic).

Hipoglicemia poate fi datorită insuficienţei suprarenalei (o sensibilitate crescută la insulină se constată în maladia lui A d i s o n) sau insuficienţei hipofizei anterioare.

De asemenea hipoglicemia apare în insuficienţa hepatică gravă. Mai pot fi hipoglicemii de origină renală, cînd există o scădere a pragului de eliminare a glucozei.

<u>Coma insulinică - hipoglicemică</u>. Se caracterizează prin glicemie scăzută, sub 0,40 g ‰. Apare după 30 minute de la administrarea insulinei. Fenomenele se produc mai precoce şi într-o formă mai gravă în cazul administrării dozelor mari sau a injecţiilor intravenoase. Nu apare mai tîrziu de 5 ore. Simptomele evoluiază în 3 stadii :

- în primul stadiu predomină simptomele neurovegetative - senzaţie de foame, astenie, paloare, palpitaţii, sudori profuze, tremurături, hipersalivaţie, greaţă, senzaţii de frig, bradicardie sau tahicardie, hipertonia globilor oculari. In acest stadiu glicemia este scăzută şi apare leucocitoză;
- în stadiul doi, bolnavul devine agitat, logoreic, privirea este fixă, prezintă tulburări de vedere (ambliopie, diplopie), mersul este ebrios, deseori prezintă grimase. Alteori prezintă contracturi, convulsii sau rigiditate catatonică, stupoare, obnubilare, trismus;
- în stadiul trei, bolnavul pierde cunoştinţa, are midriază, hipotermie, prezintă hiperreflectivitate tendinoasă şi semnul lui B a b i n s k i bilateral, incontinenţă sfincteriană ; prezenţa semnului lui Babinski într-o comă diabetică tratată cu insulină arată că subiectul a intrat în comă hipoglicemică.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe : antecedente, tabloul clinic, hipoglicemie, absenţa glucozei şi acetonei din urină, cedarea rapidă a fenomenelor după administrarea de glucoză sau adrenalină.

Diagnosticul diferenţial se face mai frecvent cu :

Coma hiperglicemică : în acest caz însă bolnavul prezintă fenomene prodromale caracterizate prin inapetenţă pielea uscată, palidă, miros de acetonă, respiraţie K ü s s m a u l, hipotonia globilor oculari, relaxarea musculară, lipsa convulsiilor. Examenele biochimice evidenţiază în sînge hiperglicemie şi rezerva alcalină scăzută iar în urină prezenţa glucozei şi a acetonei.

1. Stările hipoglicemice

A. Modele experimentale: șocul hipoglicemic

Tehnica de lucru. Se injectează intravenos insulină în doză de 1o-2o U la cîine sau 5-1o U la iepure (1 U insulină = 1/3 din cantitatea de insulină care injectată unui iepure de 2 kg provoacă în decurs de 2 ore o scădere a glicemiei pînă la o,45 g ‰).

Pentru control se injectează intravenos la alte animale (iepure sau cîine) soluție cloruro-sodică izotonică într-un volum de lichid egal cu cantitatea de insulină administrată. In ambele cazuri se recoltează sînge pe un anticoagulant, (fluorură de Na) înainte și după injectare, la 3o, 6o și 12o minute. Din sîngele recoltat se determină glicemia prin metoda Crecelius care deși nu dă rezultate precise, este suficient de bună pentru a urmări aspectul curbei glicemice.

Rezultate. In cazul injectării insulinei se constată scăderea progresivă a glicemiei, pe cînd la animalele de control modificările glicemiei sînt neînsemnate.

In primul caz manifestările clinice apar relativ rapid și se caracterizează prin tremurături, adinamie, convulsii. Pot apărea stări de inhibiție și somn. In general cînd glicemia scade sub o,57 ‰ g, animalele fac șoc.

Interpretare . Insulina exercită efectele sale hipoglicemiante prin mai multe mecanisme și anume :

a) favorizează trecerea glucozei din sînge în țesuturi (muscular, hepatic, gras) ;

b) intensifică consumul de glucoză al țesutului adipos (acțiune lipogenetică);

c) diminuă eliberarea și favorizează transformarea glucozei la nivelul ficatului (acțiune glicogenogenetică) în glicogen;

d) scade pragul renal pentru glucoză.

B. Probe funcționale

Stările hipoglicemice pot fi evidențiate prin probe statice: determinarea glicemiei pe nemîncate sau în condiții de post alimentar.

- probe dinamice : TTGO, evidențiază descărcări rapide de insulină;- TTGi.v., evidențiază o toleranță crescută; uneori e periculoasă prin hiperinsulinismul reacțional; - testul la tolbutamidă, - testul la leucină; - testul la glucagon.

2. Stările hiperglicemice

Rolul nociv al hiperglicemiei este sugerat de o serie de cercetări experimentale.

Perturbările metabolice ale diabetelor experimentale sînt foarte asemănătoare cu acelea observate în cursul diabetului uman.

A. Modele experimentale

a. Diabete pancreatice experimentale

Diabet aloxanic. Aloxanul se injectează i.v. la cîini în doză de 50-100 mg/kg.corp, la iepure în doză de 100-200 mg/kg.corp, sau la şobolan în doză de 40-45 mg/kg.corp.

Aloxanul lezează în mod electiv celulele beta din insulele lui Langerhans. Se va injecta cît mai repede posibil din soluţia pregătită extemporaneu întrucît aloxanul în mediu apos şi în contact cu aerul se oxidează foarte rapid. După 2-3 zile se instalează un diabet veritabil în 50-60 % din cazuri. Cauzele ce pot face să eşueze provocarea diabetului ţin de particularităţile animalului şi de regim. Cu cît animalele sînt mai tinere cu atît fac mai greu diabet. Rezistenţa e datorită intervenţiei grupării tiolice de la nivelul insulelor L a n g e r h a n s care oxidează toxicul. Celulele tinere sînt foarte bogate în grupările tiolice. De asemenea glutationul, cistina, cisteina ca şi metionina, regimul bogat în sulf, reduc şansele de reuşită. După injecţia aloxanului se observă apariţia succesivă a mai multor faze (fig. 84).

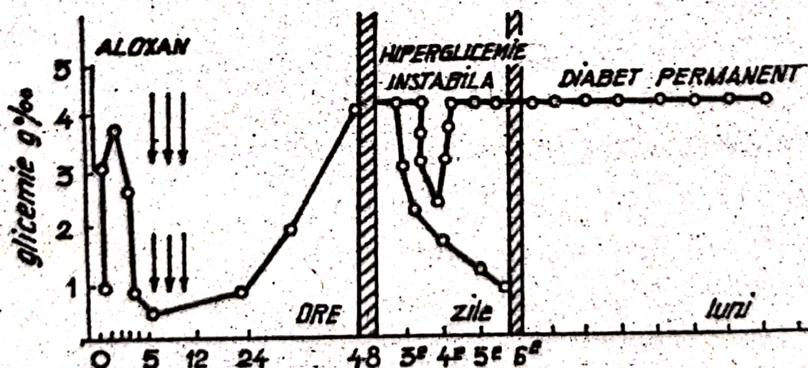


Fig. 84 - Modificările fazice ale glicemiei după administrarea aloxanului.

a) o fază de hiperglicemie pasageră nedepășind 2 g %o cu un maxim în ora doua și care dispare în cîteva ore ;

b) o fază de hipoglicemie marcată care survine de obicei după ora 5-a și poate duce la moartea animalului ;

c) o fază de hiperglicemie instabilă care poate fi urmată de revenirea glicemiei la normal sau de instalarea unui diabet permanent.

Diabet prin depancreatizare. Extirparea totală sau parțială a pancreasului (7/8 din glanda totală) produce un diabet sau o labilizare hiperglicemiantă accentuată provocată atît prin lipsa insulinei cît și prin predominența factorilor hiperglicemianți. E suficient să rămînă 1/5 din glandă pentru ca simptomele de diabet să nu apară. Dacă însă animalul primește glucide în exces, factorii hipoglicemianți sînt epuizați și diabetul continuă să evolueze. Depancretizarea aduce o scădere a glicogenului hepatic și o supraîncărcare grasă hepatică. De asemenea se constată o proastă digestie a proteinelor datorită lipsei tripsinei și astfel ficatul este lipsit de factorul lipotrop alimentar - colină, metionină.

b. Diabete hipofizare experimentale

Diabetul lui Houssay. In 1932, și aproape simultan, Houssay ca și Evans și Baumann au arătat că injectarea de extracte antehipofizare brute, obținute prin simpla macerare a hipofizei în ser fiziologic provoacă după o perioadă de latență de 1-3 zile, hiperglicemie care poate atinge 3 g %o, glicozurie, și cetonurie. Această hiperglicemie rezistentă la insulină este tranzitorie și diminuă pînă la dispariție chiar dacă se fac noi administrări de extracte antehipofizare în doze identice.

Diabetul metahipofizar a lui Young. S-a produs la cîine și la pisici prin injectarea de extracte de hipofiză anterioară. Pentru a obține o hiperglicemie persistentă extractul hipofizar se injectează zilnic și se mărește doza cînd glicemia are tendința să revină la normal.

c. Diabet prin administrarea de glicocorticoizi. Se produce prin injectarea de cortizon sau alte preparate. - Prin procese de catabolism proteic se pun în libertate aminoacizi glicoformatori.

Animalele prezintă hiperglicemie în general fără cetoză şi încărcare hepatică cu glicogen.

d. Diabet prin administrare de tiroxină. Se realizează prin administrare de tiroxină la iepuri, zilnic, timp de mai multe săptămîni. Iniţial se constată o scădere a glicogenului hepatic şi hiperglicemie, îi urmează o perioadă de hipoglicemie ducînd pînă la coma hipoglicemică, deoarece organismul nu o poate corecta, gluconeogeneza hepatică fiind deficitară.

B. Teste de explorare

Avînd în vedere că reglarea metabolismului glucidic este supusă unui sistem funcţional complicat din care fac parte pancreasul cu sistemul său insular, suprarenalele, hipofiza, tiroida, centrii vegetativi şi formaţiile nervoase encefalice, probele de investigare a acestui metabolism se vor adresa de fapt capacităţii funcţionale a întregului sistem. Un rol important revine de asemeni ficatului.

Există numeroase probe de explorare a tulburărilor metabolismului glucidic care se utilizează atît în studiul diabetelor experimentale cît şi în clinica umană.

1. Testul de toleranţă la glucoza administrată per os (TTGO)

a. Principiu : Administrarea per os a glucozei (1oo g sau 1,75 g/kg greutate corporală) la un individ normal determină o creştere a glicemiei a cărei valoare maximă este atinsă la 45-6o minute, fără însă să depăşească 1,6 g ‰. După 45 minute, la individul normal glicemia scade, astfel încît după 2 ore ajunge la valorile iniţiale. Uneori glicemia scade sub nivelul iniţial, apoi revine şi poate depăşi chiar acest nivel. Aceste oscilaţii se explică astfel: o parte din zahăr trece pe cale portală în ficat, unde este reţinut, o parte pătrunde în circulaţia generală şi creşte glicemia. De asemenea creşte şi glicogenoliza hepatică ce se dezlănţuie în mod reflex în momentul ingestiei de zahăr. Hiperglicemia reprezintă totodată stimulul pentru creşterea secreţiei endogene de insulină. Excesul de zahăr sanguin trece însă repede din sînge în spaţiile interstiţiale unde este reţinut provizoriu: (înmagazinare prin inundaţie). Apoi zahărul interstiţial printr-un

mecanism complex, în special sub influenţa insulinei, este reluat şi transformat în glicogen sau grăsime (înmagazinare prin segregare). Acum intră în acţiune glicogenoliza suplimentară care tinde să anuleze excesul hipoglicemic şi să aducă la normal nivelul glucozei sanguine. Toate acestea se datoresc punerii în joc a factorilor hiper şi hipoglicemianţi.

Se admite existenţa unui hiperinsulinism reacţional atunci cînd una din valorile glicemice ale probei prezintă o scădere a glicemiei mai mare de o,3o g, în comparaţie cu timpul zero (To). Mult mai utilă apare determinarea concomitentă a insulinemiei prin metoda radioimunologică.

b. Prepararea subiectului. In cele trei zile care preced efectuarea probei, pacientul trebuie să aibă o activitate fizică şi un aport alimentar normal, care să conţină cel puţin 25o-3oo g hidraţi de carbon. Subiectul aflat la post din seara precedentă, nu ingeră nimic şi nu fumează în toată perioada cît durează proba. De asemeni se interzice luarea de medicamente. Inainte şi în timpul probei pacientul se află în condiţii de confort psihic şi fizic maxime.

c. Tehnica. După recoltarea unei prize de sînge pentru determinarea glicemiei iniţiale se dă pacientului să bea în decurs de 5 minute 25o ml ceai slab răcit în care s-au dizolvat 1oo g glucoză. Glicemia se determină apoi în sîngele recoltat după 3o, 6o, 9o, 12o minute, 1½ şi eventual 3, 4 şi 5 ore de la administrarea glucozei. Este bine ca din oră în oră, bolnavul să urineze pentru evidenţierea şi eventual determinarea cantitativă a glicozuriei.

Interpretare. Rezultatele obţinute sînt interpretate diferit după autor şi tehnicile de determinare a glicemiei (tabel XVII).

In cazul determinării glicemiei în sîngele venos prin metoda Somogyi - Nelson şi după o încărcare cu glucoză de 1oo g, se poate afirma după Fajans şi Conn, că un subiect sub 4o de ani este diabetic, cînd prezintă următoarele valori :

- la 6o' : glicemia ≥ 1,6o g/l
- " 9o' : glicemia ≥ 1,4o g/l
- " 12o' : glicemia ≥ 1,2o g/l

După OMS şi BDA criteriile de diagnostic sînt puţin diferite. (tabel XVIII)

TABEL XVII

Valorile normale ale glicemiei în funcţie de metoda utilizată

Metoda	Valori - medii g‰
Folin	1,o
Nelson şi Somogyi	o,8 - 1,o
Baudouin şi Lewin	o,8 - o,9
Hagedorn şi Jensen (după defecare cadmică)	o,8 - o,9
Autoanalizor Technicon	o,7 - o,8
Metode enzimatice cu glucoz-oxidaza	o,6 - o,7

TABEL XVIII

Criterii de interpretare a rezultatelor HPO recomandate de OMS şi BDA

Sursa		Sînge capilar	Sînge venos	Observaţii
OMS	Normal	< 1,2o	< 1,1o	Valorile glicemiei în g/l, după 2 ore, valabile numai pentru subiecţii sub 45 ani
	Diabet	≥ 1,4o	≥ 1,3o	
BDA	Anomalii	≥ 1,8o	≥ 1,6o	Glicemia maximală în g/l
		≥ 1,2o	≥ 1,1o	Glicemia la ora a doua în g/l

Numeroşi factori pot influenţa alura generală a curbei, ceea ce determină dificultăţi de interpretare. Dintre aceştia amintim :

- metoda utilizată pentru determinarea glicemiei (vezi tabelul XVII

- locul de prelevare a sîngelui; între sîngele arteriolo-capilar și cel venos se pot înregistra diferențe ce ating 0,35 g/l, după o oră de la începutul testului;
- vîrsta subiectului ; toleranța la glucoză diminuă progresiv prin înaintarea în vîrstă;
- sarcina ; valorile glicemiei sînt mai mici pe nemîncate dar, au tendința de a fi mai crescute la ora II-a și a III-a ;
- activitatea fizică a subiectului, modifică toleranța.

2. <u>Proba de toleranță la administrarea intravenoasă a glucozei (TTGiv)</u>

a. <u>Principiu</u>. Proba se execută prin injectarea glucozei intravenos, ceea ce oferă avantajul eliminării, factorilor digestivi care intervin în procesul de absorbție. Subiectul se află în aceleași condiții în care se efectuiază TTGO.

b. <u>Tehnică</u>. Se injectează intravenos în trei minute, glucoză 0,33 g/kg.corp, din soluția 50 %, sau dacă pacientul prezintă o greutate sau o talie mult deosebită de a indivizilor normali se dau 15 g/mp de suprafață corporală. Glicemia se recoltează înainte și după administrarea glucozei, din 10 în 10 minute timp de o oră.

c. <u>Interpretare</u>. Valorile glicemiei înscrise pe un grafic (fig.85) realizează o curbă care prezintă întîi o creștere importantă (la 10 minute) după care se înregistrează o revenire mai mult sau mai puțin rapidă spre valoarea inițială.

Interpretarea probei se face pe porțiunea descendentă a curbei care îmbracă normal o formă exponențială.

Conard a propus ca porțiunea descendentă a curbei să fie înscrisă pe o hîrtie semilogaritmica ceea ce permite sa fie reprezentată printr-o dreaptă (fig. 85_a).

Plecînd de la această dreaptă se poate determina, după Conard, coeficientul de asimilare glucidică reprezentat prin panta dreptei.In condiții normale coeficientul este egal cu $1,67 \pm 0,57.10^{-2}$.

La diabetic glicemia necesită o perioadă mai mare de timp pentru a reveni la valoarea de bază și din această cauză panta este mult mai redusă. Coeficientul de asimilație glucidică scade

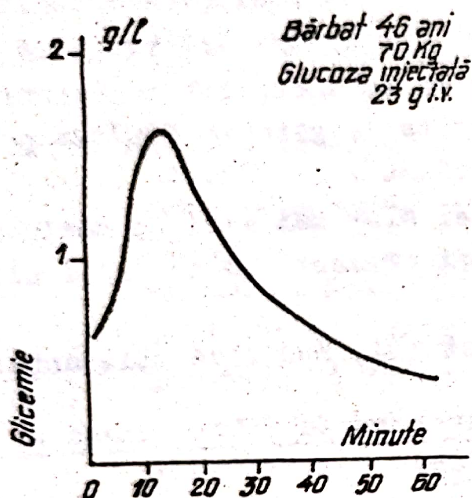


Fig. 85

Curba hiperglicemiei provocate, prin injectarea interavenoasă a glucozei (aspect normal).

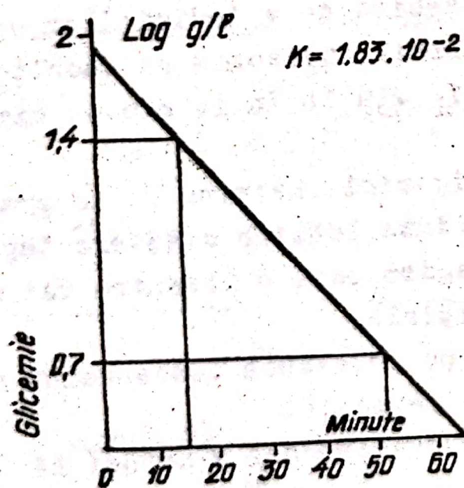


Fig. 85a

Reprezentarea semilogaritmică a curbei de hiperglicemie provocată pe cale intravenoasă din fig.85

atunci la valoarea de 1.10^{-2}.

Calculul coeficientului de asimilare glucidică se face prin utilizarea unei metode grafice simple, aşa cum este ilustrat în fig. 85a Exemplu :

1. Se alege o valoare arbitrară a glicemiei G_1 şi se notează timpul corespunzător - t_1 (ex. : G_1 = 1,4 g/l ; t_1 = 14 min.).

2. Se caută apoi a doua valoare a glicemiei G_2 egal cu jumătate din valoarea lui G_1, şi se notează cu ajutorul curbei timpul corespunzător - t_2 - (ex.: 1/2 G_1 = 0,7 g/l, t_2 = 52 min.).

3. Coeficientul de asimilare glucidică (K) rezultă din :

$$K = \frac{0,693}{52-14} \simeq 1,83.10^{-2} \quad \text{după formula} \quad K = \frac{\text{Log } 2}{t_2 - t_1}$$

TTG i.v. prezintă o serie de avantaje asupra celei provocate per os. Astfel glucoza injectată se repartizează rapid în lichidul extracelular, în timp ce pe cale orală, ea trebuie întîi absorbită la nivel intestinal, o parte se reţine la nivel hepatic şi ulterior se va produce diluţia.

Totuşi valoarea TTG i.v. în diagnosticul diabetului este discutată. Mulţi autori consideră că HPO este mai sensibilă. TTG i.v. reprezintă însă o probă interesantă pentru studiul fiziologiei asimilării glucozei în condiţii normale şi patologice.

TTG i.v. este de asemeni indicată la pacienţii cu tulburări digestive ca şi la acei cu disfuncţii hepatice.

3. <u>Testul Cortizon-Glucoză</u> (Fajans-Conn), se efectuează la o persoană cu potenţial diabetogen marcat şi la care testele clasice au fost negative.

Proba se bazează pe efectuarea unei TTGO în condiţiile unei sensibilizări prealabile prin administrarea cortizonului.

Cortizonul se administrează în 2 prize egale, de 50 mg fiecare, astfel :

a- cu 81/2 ore înainte de efectuarea TTGO;

b- cu 2 ore înainte de începerea probei.

Dacă subiectul depăşeşte 70 kg, cortizonul se administrează în doză totală de 125 mg, fiecare priză de 62,5 mg. Glucoza se ad-

administrează per os în doză de 1,75 g pe corp, dizolvată în 25o-3oo ml ceai slab rece eventual ușor aromatizat.

Interpretarea se face după criteriile lui Fajans-Conn (pag.276). Toleranța la glucoză se consideră diminuată cînd după 2 ore de la începutul probei glicemia este egală sau mai mare de 1,4o g‰, la un pacient sub 4o ani.

Proba permite depistarea stărilor prediabetice. Se estimează că cel puțin 25 % din acestea vor fi anormale la subiecții cu potențial diabetogen și la care o HPO standard este normală.

4. Proba dublei încercări cu glucoză (S t a u b - T r a u g o t t).

Principiu. Dacă se dă unui subiect sănătos să ingere o a doua cantitate de glucoză în momentul în care glicemia începe să scadă, se constată că glicemia crește mai puțin decît prima oară sau chiar deloc.(Efectul S t a u b - T r a u g o t t pozitiv). Fenomenul se explică prin faptul că în momentul scăderii glicemiei producția proprie de insulină este deosebit de crescută, ceea ce va favoriza o metabolizare mai rapidă a glucozei ingerate.

La diabetici croșetul hiperglicemic provocat de o a doua doză de glucoză poate fi la fel sau chiar mai important decît după prima ingerare (efect Staub-Traugott negativ). Această metodă permite o apreciere indirectă a producției proprii de insulină.

Tehnica. Testul se efectuează dimineața, pacientul fiind pe nemîncate. După recoltarea primei probe de sînge se dă imediat subiectului să ingere 5o g glucoză dizolvată în 15o ml ceai slab. După 3o minute se recoltează o nouă probă de sînge și imediat se mai dau 5o g glucoză tot în ceai slab. Glicemia se recoltează în continuare din 3o în 3o minute timp de 2 ore, apoi din oră în oră pînă la 4 ore.

Interpretare. La indivizii normali glicemia după 3o min. crește cu cel mult 75 mg %o, față de valoarea inițială.

A doua doză de glucoză administrată nu este urmată decît de o creștere minimă sau nulă a glicemiei. Astfel la 6o minute (deci la 3o minute de la a doua doză) glicemia trebuie să fie mai mică, identică sau cu cel mult 5 mg mai mare decît cea de la 3o minute.

La diabetici glicemia după 6o minute este cel puțin cu

lo mg mai mare decît cea de la 3o minute, depăşind de regulă 1,8o g/l. Se consideră că în condiţii normale glicemia de la 6o minute nu trebuie să depăşească 1,6o g/l. Valori între 1,6o-1,8o g/l presupun diabetul, iar valori mai mari de 1,8o g/l, pun cu siguranţă diagnosticul de diabet.

5. Proba la adrenalină sau la glucagon

Principiu. Se bazează pe acţiunea glicogenolitică a substanţelor. Proba furnizează date asupra cantităţii şi valorii funcţionale a glicogenului hepatic ca şi asupra mecanismelor enzimatice glicogenolitice. Ambii hormoni acţionează prin activarea fosforilazei.

Tehnica. Subiectul este nemîncat şi stă culcat tot timpul probei. Se determină glicemia înainte şi după injectarea de adrenalină (1 mg s.c.) sau de glucagon (2 gama/kg corp, i.v.). Adrenalina nu se face la bolnavi hipertensivi sau aterosclerotici). Se urmăreşte apoi glicemia la 15-3o-45-6o-9o şi 12o minute. In condiţii normale după injectarea adrenalinei curba glicemiei prezintă o creştere maximă la 6o minute ce oscilează între 1,4-1,8 g ‰ şi revine la normal după 12o minute. După glucagon glicemia creşte rapid în primele minute, atinge nivelul maxim la 3o-4o minute (cu 6o % faţă de nivelul bazal) şi după un platou de 1o-2o minute scade exponenţial.

Lipsa hiperglicemiei poate fi datorită scăderii marcate a glicogenului hepatic (inaniţie sau deficitul glicogensintetazei) sau lipsei unor enzime implicate în mecanismul de glicogenoliză (glicogenozele).

6. Proba la insulină

Principiul. Proba reprezintă în special o metodă de investigare a funcţiilor de reglare a sistemului diencefalo-hipofizar în metabolismul glucidic. Are de asemeni importanţă în determinarea sensibilităţii organismului la injectarea insulinei.

Tehnica. Subiectul se află pe nemîncate şi stă la pat tot timpul probei. După o primă recoltare de sînge pentru dozarea glicemiei se injectează intravenos cîte o unitate insulină pe 6,5 kg corp. Se urmăresc apoi modificările glicemice la 1o, 2o, 3o, 4o, 6o, 9o şi 12o minute.

In raport cu valorile iniţiale, glicemia scade cu 3o-7o mg‰,

nivelul cel mai scazut fiind atins după 2o minute. Treptat glicemia revine apoi la normal şi atinge valoarea iniţială cam la 1-2 ore.

7. Proba H i m s w o r t

Principiul. Se urmăreşte a se stabili existenţa sau nu a sensibilităţii la insulină în condiţiile unei încărcări glucidice.

Tehnica. Proba se efectuează în două zile diferite dimineaţa pe nemîncate, subiectul rămînînd în pat. Intr-o primă zi se efectuează proba hiperglicemiei provocate per os, care se compară cu o probă asemănătoare la care în plus s-a injectat şi insulină. Glucoza se administrează în cantitate de 3o g/mp suprafaţă corporală. In ziua cînd se face proba cu insulină aceasta se injectează intravenos 5 U/mp suprafaţă corporală imediat înainte de ingerarea glucozei.

Sîngele se recoltează înainte şi la intervale de 15 minute după administrarea insulinei şi a glucozei, timp de o oră.

Compărarea celor două curbe obţinute, permite diferenţierea diabeticilor sensibili, curba hiperglicemică reprezintă o lipsă totală sau parţială a ridicării glicemiei. La cei insulino-rezistenţi creşterea glicemiei este evidentă, ceea ce dovedeşte lipsa de influenţă a insulinei.

8. Proba la tolbutamidă. Se urmăreşte a investiga capacitatea insulino-secretorie a pancreasului endogen. Proba este utilă şi pentru evidenţierea unei hiperfuncţii pancreatice. Testul nu poate fi efectuat la persoane alergice faţă de sulfamide.

Metodă. Subiectul trebuie să rămînă la pat tot timpul probei care se efectuează pe nemîncate. Se injectează intravenos lent 1 g tolbutamidă din soluţia 1o %. Glicemia se determină înainte şi la 3o, 6o, 9o şi 12o minute după administrarea tolbutamidei.

Rezultate, interpretare. In condiţii normale glicemia scade în medie 3o-5o % la 3o minute şi revine la valoarea iniţială după 9o minute.

La diabetici hipoglicemia este mai redusă. Se afirmă existenţa unui diabet atunci cînd glicemia scade cu mai puţin de 2o % după 2o minute şi cu mai puţin de 23 % după 3o minute,faţă de

valoarea inițială.

In cazul tumorilor insulare, hipoglicemia poate depăși 7o %, iar revenirea sa se face abia după 2-3 ore.

Proba la tolbutamidă se poate face și prin administrarea substanței per os. Se administrează 2 g tolbutamidă împreună cu 4 g bicarbonat. Glicemia se determină înainte și după administrarea substanței la 3o-4o minute. Cînd glicemia scade cu mai puțin de 22% după 3o minute și cu mai puțin de 28 % după 4o minute față de nivelul bazal, rezultatul pledează pentru existența unui diabet. Proba la tolbutamidă nu e lipsită de pericolul unor hipoglicemii marcate, ceea ce recomandă să fie efectuată în spital, avînd totdeauna la dispoziție ser glucozat hipertonic, pentru a fi injectat intravenos în caz de accident.

C. Tehnici biochimice

Pentru determinările care se vor folosi în cadrul lucrărilor practice, dăm metodele de dozare a glucozei, glicozuriei și a corpilor cetonici.

Glucoza poate fi determinată cantitativ în sînge și urină.

Determinările în sînge se pot face prin mai multe metode și anume: H a g e d o r n - J e n s e n, F o l i n - W u, S o m g y i - N e l s o n, etc. care sînt precise și deci de recomandat a fi utilizate în clinică. Metoda care dozează numai glucoza este metoda enzimatică prin glucoz-oxidază.

In cadrul lucrării practice vom folosi metoda C r e c e l i u s - S e i f e r t care deși este puțin precisă ne poate orienta asupra sensului modificărilor.

Prezentăm de asemeni și cîte o tehnică de determinare calitativă a glucozei și a corpilor cetonici în urină, utile în aprecierea și urmărirea tulburărilor din diabet.

1. Metoda C r e c e l i u s - S e i f e r t - (dozarea glucozei în sînge)

Principiu. Glucoza reduce acidul picric în acid picramic de culoare roșie. Culoarea astfel obținută se compară în colorimetrul etalon sau cu cea dată de o soluție standard de glucoză.

Material necesar. Colorimetrul special Crecelius-Seifert, hîrtie de filtru, soluție acid picric 1,2 g %, soluție NaOH 2o g %,

eprubete, apă distilată, pîlnii mici.

Mod de procedare. Intr-o eprubetă se ia exact 1,8 ml apă distilată la care se adaugă o,2 ml sînge recoltat pe florură de sodiu sau direct din pulpa degetului. Se adaugă un mililitru acid picric, agitînd puternic. Se filtrează şi din filtrat se iau 1,5 ml la care se adaugă o,15 ml NaOH; se fierbe exact 5 minute la baia de apă. După fierbere se răceşte şi se introduce soluţia în cuva aparatului. Se manevrează asupra rotiţei aparatului care este solidară cu un disc colorat corespunzător la diferite concentraţii de glucoză, pînă la identitate de culori. Se citeşte cantitatea de glucoză, se mai repetă citirea de cîteva ori făcîndu-se media rezultatelor.

De observat acidul picric are rol dublu, de agent defecator şi de agent supus acţiunii reducătoare a glucozei.

2. Determinarea glicozuriei

Intr-o eprubetă se pun 5 ml reactiv B e n e d i c t şi 5 picături de urină. Eprubeta se introduce în baie de apă la fierbere şi se ţine 5 minute. La o urină normală culoarea nu se schimbă; dacă conţine glucoză apare un precipitat caracteristic roşu-cărămiziu de suboxid de cupru.

3. Determinarea corpilor cetonici

La 15 ml urină se adaugă 2o picături reactiv legal (reactivul se obţine prin amestecarea a 1o ml acid acetic glacial cu 1o ml nitroprusiat de sodiu 1o % preparat extemporaneu). Se agită uşor şi se adaugă la suprafaţa lichidului cu o pipetă Pasteur 2o picături de amoniac, astfel ca cele două lichide să nu se amestece. In caz de prezenţă a acetonei apare la limita de separare un disc violet care conţine acetonă sau acid acetil-acetic.

Capitolul XII

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI LIPIDIC

Elementul central al diferitelor fracţiuni lipidice este acidul gras, care intră în structura fosfolipidelor (FL), a trigliceridelor (TG) şi a steridelor (esteri ai acizilor graşi cu sterolii).

Aceste fracţiuni lipidice (FL, TG, steride) ca şi o mică cantitate de acizi graşi liberi (AGL), sînt constituenţii lipidelor sanguine şi tisulare.

Scopul lucrării este de a prezenta unele modelări experimentale ale tulburărilor metabolismului lipidic şi unele teste de explorare ale acestora, utilizate şi în clinica umană.

A. Modele experimentale

Hiperlipemia provocată la iepure. Administrarea unui supliment alimentar de colesterol şi grăsimi (4oo mg colesterol încorporat în 3 ml ulei de floarea soarelui) zilnic, pe sondă, timp de 4-5 zile, duce la apariţia unei hiperlipemii.

Pentru evidenţierea dislipidemiei se recoltează sînge din vena marginală a urechii, din care după coagulare şi centrifugare se obţine serul. Din ser se determină lipidele totale şi colesterolul total.

Se constată creşterea lipemiei (normal la iepure 28o-32o mg %) şi a colesterolului total (normal la iepure 6o-8o mg %).

Incetarea administrării suplimentului de lipide este urmată în cîteva zile de normalizarea tabloului lipidic sanguin.

B. Unele metode de investigare a metabolismului lipidic

Explorarea metabolismului lipidic presupune pe de o parte studiul digestiei şi absorbţiei intestinale şi studiul metabolismului intermediar al acestora, pe de altă parte studiul factorilor efectori şi reglatori.

I. Studiul digestiei şi absorbţiei intestinale a lipidelor

II. Studiul metabolismului intermediar al lipidelor :

1. Teste de explorare statică

a) Examenul macroscopic al serului sanguin (imediat şi la 2 ore după recoltare.

b) Cercetarea pe nemîncate a lipidelor sanguine (lipidele totale şi fracţiunilor componente).

c) Determinarea unor enzime - lipoproteinlipaza (plasmă, ţesuturi.

2. Teste de explorare dinamică

a) Incărcare orală (tehnici şi interpretare)

b) Incărcarea venoasă (principii, tehnici şi interpretare),

c) Explorare hepatică, tiroidiană, pancreatică, etc.

I. Studiul digestiei şi al absorbţiei intestinale a lipidelor

1. Examenul macroscopic al lichidului duodenal
2. Determinarea activităţii lipazice a lichidului duodenal
3. Biopsia de mucoasă intestinală
4. Cercetarea grăsimilor în scaun (Schmit - vezi explorarea aparatului digestiv).

Tulburări ale digestiei şi absorbţiei intestinale a lipidelor pot fi generate de :

a) Anomalii dependente de digestia intraluminală:

- insuficienţa pancreasului exocrin: (scăderea activităţii lipazice a lichidului duodenal);

- insuficienţa drenajului biliar (atonii colecistice, obstrucţii ale căilor biliare intra sau extrahepatice) sau anomalii în metabolismul sărurilor biliare;

- rezecţii ileale

- hipersecreţia acidă a stomacului duce la scăderea pH-ului duodenal, distrugînd lipasa şi precipitînd sărurile biliare conjugate.

b) Anomalii ale transportului celular al grăsimilor: leziuni difuze ale mucoasei intestinale de cauză imună, parazitară, radiaţii, medicamente, unele endocrinopatii;

c) Anomalii ale circulaţiei limfatice intestinale (pericardita constrictivă, insuficienţă cardiacă cronică).

II. Studiul metabolismului intermediar al lipidelor

1. Teste de explorare statică: presupun studiul lipemiei (lipide totale cu diverse componente) care reprezintă rezultanta activităţii celulelor implicate în biosinteza şi degradarea lipidelor (celula intestinală, celula adipoasă, celula hepatică) ca şi a factorilor neuro-endocrini de reglare. Totodată lipidele serice sînt forma de transport a acestor substanţe între organele de absorbţie şi sinteză şi ţesuturile consumatoare.

Omogenitatea serului sanguin se datoreşte faptului că lipidele circulante sînt legate în complexe moleculare cu proteinele ceea ce le conferă hidrosolubilitate.

Lipidele absorbite de la nivel intestinal sînt transportate sub formă de chilomicroni care conţin 85 % trigliceride, 5 % colesterol, 8 % fosfolipide.

Chilomicronii se găsesc, postprandial, în serul sanguin într-o cantitate direct proporţională cu bogăţia în grăsimi a prînzului - chilomicronemia maximă este atinsă la 3-5 ore iar dispariţia lor se face pînă la 8-9 ore de la alimentaţie.

Lipidele mobilizate din ţesutul adipos sînt reprezentate prin acizii graşi liberi (AGL). Lipidele sintetizate şi eliberate de ficat circulă ca lipoproteine, adică sînt legate de globulinele alfa sau beta.

a) Examenul macroscopic al serului sanguin imediat şi la 2 ore după recoltare. Stările de hiperlipemie sînt de cele mai multe ori însoţite de lactescenţa serului. In unele situaţii ca hiper beta-lipoproteinemie, cînd dislipidemia constă în creşterea colesterolului, serul este clar.

b) Cercetarea lipidelor sanguine :

- Determinarea lipidelor totale.

Principiu: în mediu de acid sulfuric şi în prezenţa acidului ortofosforic şi a vanilinei lipidele serice dau o coloraţie roz, a cărei intensitate este proporţională cu cantitatea de lipide. Valoarea se apreciază în raport cu o curbă etalon.

- Determinarea trigliceridelor.

Principiu: (metoda cea mai frecvent utilizată): se bazează pe oxidarea glicerolului la formaldehidă, dozată prin reac-

ţia de culoare cu fenilhidrazina în mediu acid. Intensitatea culorii este proporţională cu concentraţia trigliceridelor în ser şi se apreciază în raport cu o curbă etalon.

- Determinarea colesterolului.

Principiu: colesterolul solvit în cloroform în prezenţa anhidridei acetice şi a acidului sulfuric concentrat formează un compus de culoare verde, a cărei intensitate este proporţională cu concentraţia colesterolului în ser. Aprecierea se face de asemenea în raport cu o curbă etalon.

- Determinarea acizilor graşi liberi.

Principiu: în prezenţa difeniltiocarbazonei sau a dietilditiocarbamatului de sodiu, AGL dezvoltă o coloraţie galbenă a cărei intensitate este proporţională cu concentraţia lor în aer; aprecierea se face după o curbă etalon.

- Determinarea fosfolipidelor totale.

Principiu: se face determinarea fosforului după extracţia şi mineralizarea lipidelor serice. Un alt procedeu implică separarea cromatografică a fracţiunilor lipidice.

Valori normale ale lipidelor serice la om - Componenţi principali.

Lipide serice totale 500-800 mg %	TG	150 ± 50 mg %
	FL	150 - 250 mg %
	Colesterol	200 - 250 mg %
Acizi graşi totali 300-360 mg %	Esterificaţi în TG	89 mg %
	Esterificaţi în PL	150 mg %
	Esterificaţi cu Col.	100 mg %
	AGL	420 - 520 μEq/l 10,6 - 13,9 mg %

(Pentru subiecţii care au depăşit 40 ani TG 180 mg % şi Col. 260 mg %).

Studiul lipoproteinelor se face prin metode de precipitare, separare prin ultracentrifugare şi prin electroforeză.

- Precipitarea lipoproteinelor serice în prezenţa NaCl şi a fenolului (testul Kunkel) este o metodă orientativă; aprecierea valorilor normale se face prin compararea turbidităţii serului de

cercetat față de martor.

- Ultracentrifugarea serului sanguin într-o densitate constantă este urmată de separarea în patru fracțiuni sudanofile a lipoproteinelor. Lipoproteinele care conțin o cantitate mai mare de trigliceride tind să se ridice mai la suprafață.

TABEL XIX. Fracționările chimice și densimetrice comparate ale lipidelor serului normal

Lipidul principal	Valori normale mg%	Tubul de centrifugare	Compoziție flotație	Densitate flotație	sf
T.G.	150 (patologic: > 200)		chilomicroni	< 1,006	400
			lipomicroni	= 1,006	
			lipoproteine foarte ușoare (VLDL)	< 1,019	20-100 100-400
Col.	180-250		lipoproteine ușoare (LDL)	< 1,063	0-12 12-20
Pl.	160-250		lipoproteine grele (HDL)	< 1,21	
			lipoproteine foarte grele (VHDL)	< 1,50	
			proteine		

sf=constanta de sedimentare de flotație

- Electroforeza lipoproteinelor serice este o metodă mai rapidă de studiu avînd același principiu ca și electroforeza proteinelor serice. Migrarea în cîmpul electric depinde de tipul și cantitatea de proteină conținută în moleculă. Astfel chilomicronii nu migrează electroforetic pentru că au un conținut foarte scăzut în proteină (2 %); lipoproteinele beta (sintetizate de celula mucoasei intestinale și de ficat) au în moleculă beta-globuline în procent de 2o %; lipoproteinele prebeta (de origine hepatică) au în moleculă 10 % proteină; lipoproteinele alfa (de origine hepatică)

conţin în moleculă 50 % proteină.

După separarea electroforetică banda de hîrtie se colorează cu Sudan III şi se spală în alcool etilic 60-70 % pentru îndepărtarea excesului de colorant. Se face apoi determinarea procentuală după metoda aplicată la studiul proteinelor serice.

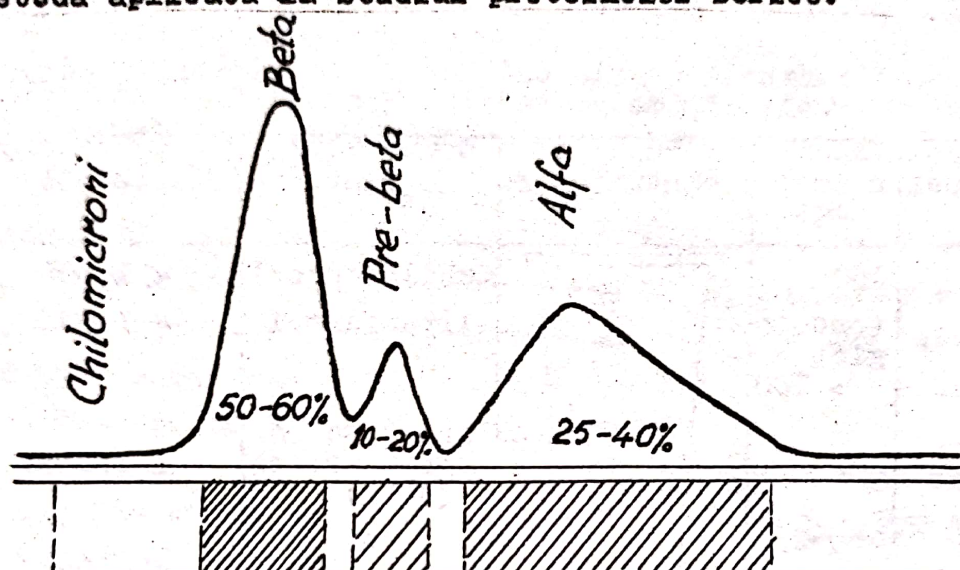


Fig. 86 - Reprezentarea grafică a valorilor procentuale a fracţiunilor lipoproteinelor

TABEL XX Valoarea procentuală a conţinutului lipidic din molecula lipoproteică

Fracţiunea electroforetică	Total lipide %	TG %	Col. %	PL %
Chilomicronii	98	86	6	8
Alfa-lipoproteine (25-40 %)	50	11	39	50
Pre-beta-lipoproteine (10-20 %)	90	60	19	21
Beta-lipoproteine (50-60 %)	80	10	60	30

2. Teste de explorare dinamică

Prin proba de încărcare orală sau intravenoasă cu grăsimi se pune în evidenţă scăderea elasticităţii funcţionale a sistemu-

lui implicat în utilizarea grăsimilor(deficit în hipoproteinlipază, boli hepatice, tiroidiene, etc).

La subiecţii normali aflaţi în repaus, încărcarea cu grăsimi determină o creştere a nivelului lipidelor serice cu 42 % (faţă de valoarea bazală), maximum fiind atins după 4 ore. In timpul activităţii, creşterea este de numai 34 %, atingînd maximum la 3 ore.

a) Hiperlipemia provocată oral

Incărcarea orală cu diferite tipuri de cantităţi de grăsimi este urmată de apariţia unei hipolipemii prin hipertrigliceridemie (hiperchilomicronemie) trecătoare.

Curba de dispariţie a TG exogene din sînge este determinată de ritmul de absorbţie şi resinteză intestinală, activitatea lipazică, utilizarea tisulară, etc.

Curbele de toleranţă la grăsimi exogene ale pacienţilor aterosclerotici sînt mai înalte şi mai prelungite ca la subiecţii normali.

Tehnica: se recoltează sînge pe nemîncate pentru dozarea lipidelor totale, a betalipoproteinelor şi se administrează 50 g unt (fără administrare concomitentă de glucide).

Se recoltează apoi din nou sînge la 1,2,4 şi 6 ore. Concentraţia lipidelor serice atinge un maximum la 5 ore de 1,7 g ‰, apoi revine la normal în 8-1o ore. Profilul lipidogramic este modificat, creşterea maximă a betalipoproteinelor apare la 2 ore şi normalizarea la 6 ore.

Acest test evaluează ritmul de utilizare a grăsimilor exogene şi este perturbat de mulţi factori de eroare.

b) Testul de toleranţă la încărcarea cu emulsii de grăsimi administrate pe cale intravenoasă . Prin acest test se apreciază ritmul de utilizare a grăsimilor evitîndu-se erorile date de intervenţia tubului digestiv. Emulsia (Intralipid (o,3o %) se comportă ca un înlocuitor de chilomicroni.

Tehnica: dimineaţa pe nemîncate şi (fără fumat) după un repaus culcat de 1o-15 minute, se recoltează 3-4 ml sînge pentru determinarea lipidelor plasmatice. Se injectează apoi o,1 g. Intralipid/kg.corp într-o singură priză şi cît mai repede (1-3 ml

emulsie pe secundă).

Cronometrarea începe la jumătatea injectării. Se recoltează apoi sînge la 5 minute timp de 30 minute, apoi după 40 minute, evitîndu-se staza venoasă.

Alterarea ritmului de dispariţie a lipidelor injectate din ser, ilustrează tulburări metabolice ce afectează utilizarea grăsimilor.

c) Testul de încărcare orală cu vitamina A este semnificativ pentru depistarea hiperlipemiilor exogene (este o vitamină liposolubilă). Vitamina A marcată, administrată oral se comportă ca o trasoare de chilomicroni.

Un profil lipidic alterat însoţit de un test de încărcare de vitamina A normal, sugerează originea endogenă a tulburării.

d) Injectarea intravenoasă a heparinei intensifică clarificarea serului şi creşte ritmul de eliberare al AGL din TG efecte cauzate de activarea lipoprotein-lipazei.

Proba este cu atît mai pozitivă cu cît trigliceridemia este mai importantă.

<u>Unele modificări patologice ale lipidelor sanguine</u>

<u>Hipolipemiile</u>

1.Fiziologice la noi născuţi

2.Patologice secundare: de nutriţie, anemii, hepatite, ciroze(mai ales a fracţiunii alfa şi fracţiunii betalipoproteice). In hepatite scade mai ales fracţiunea esterificată a colesterolului.

3. Patologice primare: afecţiuni cu caracter familial cauzate de un deficit în procesul de sinteză al lipoproteinelor: abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia şi deficitul familial de alfalipoproteine.

<u>Hiperlipemiile</u> provin din dezechilibrul dintre procesul de formare şi cel de îndepărtare al acestora din circulaţie.

1. Hiperlipemii secundare: survin în cadrul unei boli cu diagnosticul precizat avînd un anumit profil al fracţiunilor lipidice şi dispar după tratarea bolii de bază. Ancheta genetică nu depistează hiperlipemie la rudele apropiate ale bolnavului.

Diabetul zaharat dezechilibrat se poate însoţi de hiper-



TABEL XXI – Tipuri de hiperlipemie după Fredrickson. Modificări ale lipidelor şi lipoproteinelor plasmatice

Tip	Modificări ale fracţiunilor electroforetice	Modificări ale lipidelor: Colesterol	Modificări ale lipidelor: Trigliceride	Raport colesterol/trigliceride	Aspectul plasmei răcite	Frecvenţa	Complicaţii
I	Hiperchilomicronemie	normal sau crescut	Foarte mult crescute	0,2 adeseori 0,1	Smîntînos infranatant clar	Foarte rară	Pancreatita
IIa	Hiperbeta	mult crescut	normale	2	Clar	Frecventă	Xantoame
IIb	Hiperbeta + creşterea prebeta	mult crescut	crescute	variabil de regulă 1	Clar sau uşor opalescent	Frecventă	A.S. infarct
III	Aspect de "beta lată" (beta lipoproteine care flotează).	mult crescut	crescute	adeseori în jur de 1	de regulă opalescent	rară	Xantoame
IV	Hiperprebeta	moderat crescut sau normal	mult crescute	o,3-o,7	Opalescent pînă la lactescent	frecventă	Xantoame A.S. infarct
V	Creşterea chilomicronilor şi a fracţiunii prebeta	crescut	mult crescute	o,15-o,4	lăptos infranatant opalescent	rară	Crize dureroase abdominale

lipemie prin mobilizare importantă de AGL şi deficit al îndepărtării trigliceridelor din plasmă (ser lactescent).

Deci cel mai adesea se depistează o hiperchilomicronemie şi o hipo-pre-beta-lipoproteinemie (creşterea TG).

- Sindromul nefrotic: se însoţeşte de creşterea pre-beta cît şi a beta-lipoproteinemiei(creşterea marcată a colesterolului fosfolipidelor şi trigliceridelor).

- Alcoolismul se însoţeşte de creşterea chilomicronilor şi a fracţiunii pre-beta-lipoproteinemiei(cresc trigliceridele - serul sanguin este lactescent). Modificările se produc probabil prin scăderea activităţii lipoproteinlipazei şi a oxidării acizilor graşi.

- Staza biliară provoacă o creştere a colesterolului, mai ales fracţiunea liberă şi a fosfolipidelor.

2. Hiperlipemii primare : anomalii genetice ale metabolismului lipidic. In diagnosticarea lor se va ţine seama de faptul că unele hiperlipemii secundare pot mima, prin profilul fracţiunilor lipidice, pe cele primare.

Capitolul XIII

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI HIDRO-MINERAL

Cantitatea totală de apă din organism la om reprezintă aproximativ 64, 3 % din greutatea corpului, ea fiind repartizată în sectorul intracelular şi extracelular.

1- Sectorul celular, aproximativ 41,3 %, din care :

- apă liberă ca mediu de dispersie al coloizilor protoplasmatici;
- apă legată absorbită de miceliile coloidale şi
- apa structurală.

2- Sectorul extracelular 2o %, împărţit în două spaţii din care :

- în spaţiul interstiţial se află 15 % şi
- în spaţiu vascular 5 %.

Această distribuţie inegală a apei în diverse sectoare este însoţită de o încărcătură electrolitică şi proteinică diferită. Cei mai bine reprezentaţi cantitativ fiind Na (pentru spaţiul extracelular) şi K (pentru spaţiul intracelular).

Menţinerea acestei distribuţii inegale a încărcăturii de apă şi electroliţi în diverse sectoare ale organismului este indispensabilă vieţii. Modificarea unuia sau mai multor factori din complexul neuroendocrin reglator ca şi leziuni organice (digestive,renale) atrag alterarea homeostaziei hidro-minerale.

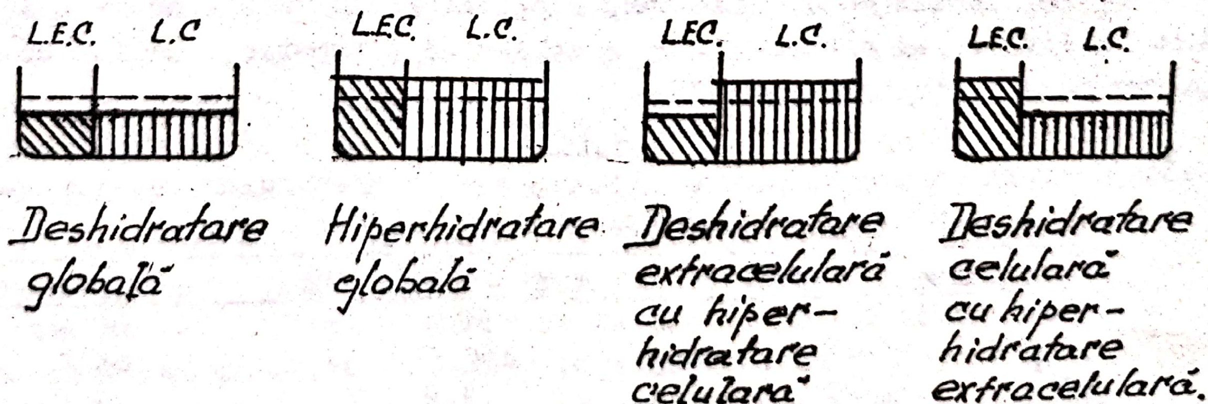


Fig.87 Cele patru sindroame de tulburări hidrice

Scopul lucrării : lucrarea urmăreşte a prezenta unele modificări experimentale ale echilibrului hidromineral şi cîteva metode de explorare ale acestuia, folosite şi în clinica umană.

A. MODELE EXPERIMENTALE

1. Deshidratarea şi hiperhidratarea extracelulară medicamentoasă. Se efectuează pe cîini cărora în prealabil li s-a adus artera carotidă la piele. Hiperhidratarea se produce prin injectarea intramusculară de DOCA în doză de 10-20 mg zilnic timp de 14-21 zile. Deshidratarea se realizează prin administrarea timp de 7 zile de Nefrix sau Lasix per os cîte 100 mg zilnic.

Tehnică. Ambii cîini sînt cîntăriţi, li se măsoară tensiunea arterială prin metoda palpatorie, se determină hematocritul, apa intravasculară (cu albastru de Ewans), apa extracelulară (cu tiocianat) şi electroliţii (Na,K).Rezultatele se compară cu datele obţinute înainte de provocarea experimentală a hiper sau deshidratării.

Rezultate. La cîinele cu hiperhidratare, după cum se vede în tabelul nr.XXII , se constată o creştere a cantităţii de apă şi ClNa în compartimentul extracelular şi o scădere a potasiului.Din datele obţinute prin determinarea hematocritului şi a albastrului de Ewans se observă că volumul sanguin este crescut faţă de normal. Totodată prin determinarea spaţiului de tiocianat se constată la cîinele cu hiperhidratare o creştere globală a lichidului extracelular, rezultată atît din creşterea volumului sanguin cît şi a lichidului interstiţial.

La cîinele cu deshidratare rezultatele arată o scădere a volumului lichidului extracelular, a volumului plasmatic, cu ClNa după cum reiese din tabelul XXIII.

TABEL XXII

Valorile unor constante umorale şi ale apei extracelulare observate la cîine după administrarea de DOCA

Constanta	Inainte de DOCA	După DOCA
Hematocrit %	35 %	27 %
Na^+ mEq/l	140 %	164 %
K^+ mEq/l	4,9	3,1
Spaţiu de rodan %	24,2	26
Volum plasmatic % Kg.	5,2	6,9
Greutatea	9 kg	10 kg

TABEL XXIII

Valorile unor constante umorale la cîini după administrarea de Lasix sau Nefrix

Constanta	Inainte de Lasix	După Lasix
Hematocrit %	35 %	47 %
Na^{+} mEq/l	140	107
Cl^{-} mEq/l	114	88
Spaţiu de rodan %	24,2	19,2
Volum plasmatic % kg	5,2	4,7
Greutatea	9 kg	7 kg

Interpretare. DOCA are o acţiune directă asupra tubului distal renal, producînd o creştere a reabsorbţiei de Na şi Cl, precum şi eliminare de K. Reabsorbţia crescută de ClNa determină consecutiv creşterea reabsorbţiei tubulare de apă (prin stimularea secreţiei de ADH). Se produce astfel o invazie apoasă şi cloruro-sodică a sectorului extracelular care poate merge pînă la instalarea unui edem.

Administrarea de Nefrix sau Lasix care sînt salidiuretice (produc eliminarea de sodiu urmată de o diureză intensă),duc la o micşorare a volumului lichidului extracelular cu diminuarea cantităţii de ClNa.

2.Deshidratarea experimentală la şobolani prin ocluzie intestinală. Tehnică. Se sacrifică prin decapitare şobolani normali şi cei pregătiţi cu ocluzie intestinală, iar din sîngele recoltat se determină valoarea hematocritului, concentraţia ureei în plasmă şi concentraţia globală de electroliţi. Şobolanii cu ocluzie intestinală sînt necropsiaţi şi li se urmăresc modificările ce au survenit la locul ocluziei. La un alt lot de şobolani normali se realizează o ocluzie intestinală în modul următor: se anesteziază şobolanii cu eter şi se fixează pe plăcuţele de plută, prin o incizie mediană abdominală se deschide cavitatea peritoneală, se descoperă stomacul şi imediat sub regiunea pilorică se pune un fir care se strînge. Se suturează plaga plan cu plan.

Rezultate : După 24 ore de ocluzie se constată o creştere a valorii hematocritului şi a concentraţiei ureei faţă de valorile de la şobolanii martori. Concentraţia electroliţilor în sînge arată valori mai scăzute în raport cu normalul. La examenul necropsic se constată stomacul dilatat de volum, plin cu lichid şi gaze.

Interpretare. Datorită acumulării de lichid în stomac deci deasupra ligaturii, se produce o deshidratare extracelulară cu scăderea volumului cîrculant şi o tulburare electrolitică gravă care împreună cu creşterea catabolismului proteic duce la azotemie.

3. Importanţa ionului sodiu în patogenia edemelor

Tehnica: Unei broaşte i se injectează în sacul limfatic dorsal 1,5 ml soluţie NaCl 2o %. Unei alte broaşte de aceeaşi greutate i se injectează în acelaşi loc o cantitate de soluţie de NaCl 7 ‰. Ambele broaşte se introduc într-un vas cu apă. După 6o-9o minute se recîntăresc; broasca la care s-a injectat soluţie de NaCl 2o % are o greutate mai mare.

Interpretare: sodiul deţine rolul principal în menţinerea osmolarităţii lichidelor extracelulare. Creşterea natremiei de cele mai multe ori evoluează concomitent cu creşteri ale volemiei ceea ce duce la apariţia edemului.

B. UNELE TEHNICI DE INVESTIGARE ALE ECHILIBRULUI HIDRO-MINERAL

I. Explorarea cantitativă a sectoarelor lichidiene ale organismului

Măsurarea diferitelor sectoare lichidiene ale organismului se bazează pe acelaşi principiu general : difuziunea uniformă a unei cantităţi cunoscute dintr-o substanţă, într-un timp dat, în sectorul hidric respectiv. După cum substanţa utilizată va pătrunde numai în lichidul circulant, oprindu-se la membrana vasculară; în lichidul interstiţial oprindu-se la membrana celulară, sau se va dizolva în întreaga apă din organism, se va explora respectiv, cantitatea de lichid intravascular, extracelular sau lichidul total.

Substanţele utilizate pentru aceste determinări ar trebui să îndeplinească următoarele condiţii:

- să nu fie toxice ;
- să nu se sintetizeze şi să nu fie metabolizate rapid
- să nu fie excretate sau să se excrete lent şi numai pe cale renală;
- să se distribuie uniform, rapid şi selectiv doar în spaţiul măsurat ;
- să nu modifice presiunea osmotică şi deci repartiţia lichidiană între diverse sectoare ;
- să fie uşor de determinat cantitativ.

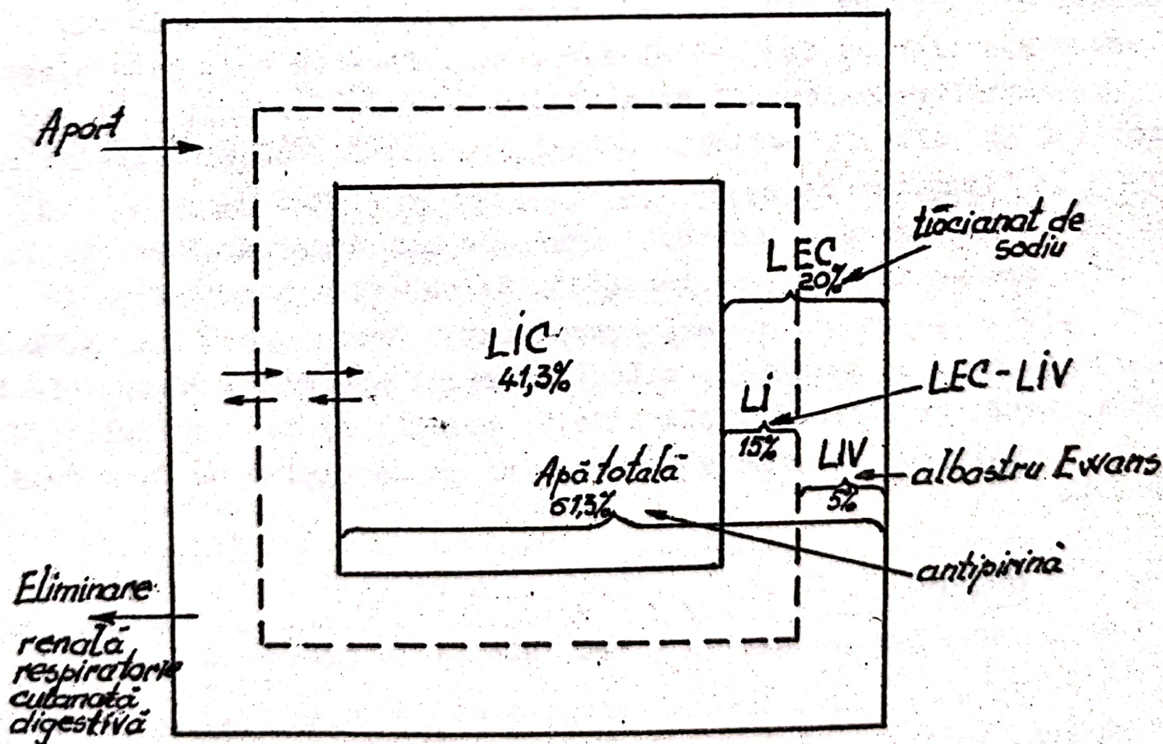


Fig. 88 - Compartimentele lichidiene ale organismului şi substanţele utilizate pentru determinarea lor

Ecuația generală aplicată pentru calcularea volumelor lichidiene:

$V = \frac{Q}{C}$ în care: V = volumul lichidian măsurat
Q = cantitatea de substanță administrată
C = concentrația substanței în plasmă

1. Determinarea apei extracelulare

Determinarea apei extracelulare - prin injectarea tiocianatului de sodiu sau rodanatului.

Tehnica. Individul în repaus pe nemîncate este cîntărit și i se măsoară înălțimea. Se ia o priză de 1o ml sînge venos, se introduc 1o ml tiocianat de sodiu din soluție 11,7 %. La o oră după injectarea tiocianatului se ia o nouă priză de sînge de 1o ml. Din fiecare eșantion se iau 2-3 ml ser., se defecă cu o cantitate egală de acid tricloracetic 2o % și se filtrează; se iau apoi 2 ml din filtrat + 2 ml clorură ferică, 3,345 %, se obține soluția care se citește la fotometru folosind 465 (albastru) și cuva de o,5 ml. Ca martor se folosește o cantitate egală de apă distilată tratată în același mod ca și serul de cercetat. Se raportează extincția la curba etalon și se calculează concentrația de rodanat în mg %. Deși simplă și ușor de executat, metoda dă rezultate mai mari ca cele reale, întrucît rodanatul pătrunde în hematii și parenchimul hepatic.

Calculul de aflare a volumului extracelular se face după formula :

$$\frac{\text{Cantitatea de rodanat injectată în mg}}{\text{concentrația serică a rodanatului în mg/1oo ml}} = x$$

In mod normal aceste valori sînt de 26,4 ± 2,5 % din greutatea corporală.

2. Determinarea apei intravasculare se face cu substanțe ce nu trec prin membrana capilară : roșu de Congo, albastru de Ewans.

Tehnica. Bolnavul cu o zi înainte nu mănîncă grăsimi pentru a evita lipemia alimentară care modifică rezultatele. Dimineața nu

mănîncă şi nu bea nimic. Se recoltează 10 ml sînge (5 ml la animal) pe anticoagulant şi prin acelaşi ac se injectează 3-6 ml (2 ml la animal) colorant ; la sfîrşitul injecţiei se aspiră sînge care se reintroduce în venă. După 10 minute se recoltează din nou sînge din vena de la celălalt membru.

Se centrifughează sîngele separîndu-se plasma şi se citeşte la fotometru densitatea optică a plasmei colorate.

Calcul. Din extincţia citită la fotometru se calculează volumul plasmatic pe curba de etalonare.

Se stie că v.s. = v.p. + procentul de hematii obţinut prin hematocrit.

3. Determinarea volumului procentual al plasmei - hematocritul. (vezi cap.Fiziopatologia globulului roşu).

x

x x

Datele obţinute prin metodele de investigare prezentate mai sus permit calcularea volumului sanguin : VS = VP + H.

1 - VP îl aflăm prin calcularea diluţiei albastrului Ewans

2 - H îl aflăm prin hematocrit

- Dacă s-au injectat 4 ml albastru Ewans 0,5 %, înseamnă că s-au injectat 20 mg substanţă. Dacă această cantitate se diluează pînă la concentraţia de 7 mg ‰ (cifra aflată la fotometru), rezultă că VP = 2,857 ml.

7 mg . . . . 1.000 ml
20 mg x

H - hematocritul ne dă valori de 47 %. Deci 2857 ml plasmă = 53 % din VS.

53 . . . . 2.857 ml
47 x

$$x = \frac{47 \times 2857}{53} = 2533$$

VS = 2857 + 2533 = 5390 ml

x

x x

Metodele de investigare ale spațiilor lichidiene prezentate se completează cu : studiul electroliților, proteinemiei ca şi cu urmărirea curbei ponderale, diureza, tensiunea arterială.

Unele modificări patologice globale sau ale sectoarelor lichidiene ale organismului

1. Deshidratări

a) Deshidratarea extracelulară (scăderea lichidului extracelular) este o consecință a scăderii apei şi mai ales a sodiului prin :
- pierdere renală (insuficiență renală cronică poliurică, insuficiență suprarenaliană, coma diabetică);
- pierdere digestivă (vărsături, diaree);
- pierdere cutanată (transpirații).

b) Deshidratarea globală (scăderea apei totale) apare în urma pierderii concomitente de apă şi sare, cu predominența pierderii de apă:
- tulburări digestive;
- coma diabetică;
- transpirații profuze, etc.

2. Hiperhidratări:

a) Hiperhidratarea extracelulară, adică retenția de apă în spațiul extracelular, apare ca o consecință a retenției de sodiu:
- glomerulonefrita acută;
- insuficiența cardiacă;
- ciroze, etc.

Retenția de apă care depăşeşte 2-3 litri se traduce prin apariția edemelor.

b) Hiperhidratarea globală (creşterea apei totale) se produce în împrejurări în care are loc o acumulare de apă mai mare decît cea de sodiu :
- ciroze asociate cu alterarea eliminării renale a apei şi sodiului;
- perfuzii cu soluții hipotone, etc..

Cel mai frecvent însă se întîlnesc dishidriile mixte.

II. Explorarea calitativă a echilibrului hidromineral prin cercetarea serului sanguin, a urinei şi a altor produse biologice.

Deoarece cei mai mulţi ioni sînt difuzibili în variate grade între fiecare din cele trei compartimente lichidiene, concentraţia serică a lor, în general, reflectă concentraţia din alte sectoare a organismului.

Interpretarea valorilor osmolarităţii, a principalilor electroliţi în diverse produse biologice, se face cu prudenţă, integrîndu-le în contextul clinic şi corelîndu-le cu alte date de explorare paraclinică (curba ponderală, diureza, tensiunea arterială, electrocardiograma). Această prudenţă este impusă de posibilitatea existenţei unei valori fals normale sau fals modificate. De exemplu creşterea conţinutului în apă a spaţiului intravascular poate furniza o scădere falsă a natriemiei, o valoare normală a potasiemiei nu întotdeauna reflectă un conţinut normal al potasiului intracelular, etc.

1. Determinarea osmolarităţii (determinarea globală a încărcăturii electrolitice):

a) Determinarea punctului crioscopic (delta) cu ajutorul crioscopului, are utilitate deoarece există o relaţie liniară între diminuarea punctului crioscopic al unui lichid şi presiunea sa osmotică.

Punctul crioscopic al plasmei normale este între Δ -o,56° pînă la Δ -o,58°, ceea ce corespunde unei presiuni osmotice de 3o2-31o mOsm/litru. (Un mOsm este egal cu greutatea moleculară a unui corp exprimată în miligrame).

Unele substanţe neelectrolitice ca : ureea, glucoza, pot influenţa valoarea punctului crioscopic, deci se va aplica un coeficient de corecţie de : o,o3 pentru fiecare gram de uree şi o,ol pentru fiecare gram de glucoză peste valorile normale.

In condiţii patologice crioscopia poate să scadă pînă la -o,8o°, sau chiar -1° cînd plasma este hipertonă (deshidratări), sau valoarea sa poate urca în hipotonii osmotice (hiperhidratări).

b) Determinarea rezistivităţii electrice a plasmei cu ajutorul punţii Wheatston se bazează pe faptul că rezistenţa electrică a unei soluţii este invers proporţională cu conductibilitatea ei electrică. Conductibilitatea depinde exclusiv de cantitatea de substanţe ionizate prezente în soluţie.

Rezistivitatea electrică a plasmei normale la 37° este de circa 71 ohmi/cmp/cm.

Hipertoniile plasmatice se însoțesc de scăderea rezistivității electrice, iar deficitele electrolitice (hipotoniile) de creșterea acestei valori.

2. Ionograma (determinarea diferențiată a conținutului în ioni într-un produs biologic).

Unele metode de determinare :

a) Flamfotometria : permite determinarea metalelor alcaline și alcalinoteroase. Serul diluat cu apă distilată, pulverizat fin, este condus într-un arzător, unde ionii devin activi, emițători de radiații. Aceste radiații selectate de un filtru de interferență specific pentru fiecare element, impresionează o celulă fotoelectrică. Curentul fotoelectric format (proporțional cu cantitatea de ioni din soluția de cercetat) este măsurat cu un galvanometru (extincția). Concentrația se apreciază folosind o curbă etalon.

b) Metode volumetrice. In laboratorul clinic se folosește mai ales metoda complexometrică pentru determinarea calciului și magneziului, care formează complexe stabile cu EDTA (agent chelator). Concentrația Ca și Mg se calculează în funcție de mililitri de EDTA consumați pentru titrare, în raport cu concentrația unei soluții etalon.

c) Spectrofotometria de absorbție atomică este o variantă modernă mult îmbunătățită a fotometriei de flacără.

III. Alte explorări necesare în aprecierea echilibrului hidro-mineral.

1. Proteinemie (vezi Cap. Fiziopatologia metabolismului proteic).
2. ECG (vezi capitolul ECG în tulburări electrolitice).

TABEL XXIV

Unele variaţii ale ionilor serici în stări patologice

Ionul seric	Valori medii normale.mEq/l	S c ă d e r e	C r e ş t e r e
Sodiul	140	Diareea Vărsătura Insuficienţa tubu- lară renală Pancreatita Boala Addison	Ciroza Nefroza Deshidratarea Insuficienţa cardiacă congestivă
Potasiul	5	Sindrom Cushing Stenoza pilorică Cetoza diabetică Hiperaldosteronismul	Insuficienţa renală Socul hemoragic şi traumatic Boala Addison
Calciul	5	Boala coeliacă Insuficienţa renală Hipoparatiroidism Pancreatită acută	Hiperparatiroidism Sarcoidoză Carcinom Hipervitaminoza D.
Fosforul	2	Rahitism grav	Nefropatii cronice Insuficienţă renală
Magneziul	2	Boli renale Hipersecreţie intestinală	Insuficienţă renală cu oligoanurie
Fierul	100 γ %	Anemii hipocrome hiposideremice	Anemia aplastică Hepatita acută Hemocromatoza Tumori maligne

Capitolul XIV

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Menţinerea valorii pH-ului sanguin în limitele foarte strînse ale normalului (7,35 - 7,45) este rezultanta acţiunii concomitente a unui complex de factori ce include sistemele tampon ale plasmei şi intervenţia plămînului şi rinichiului.

Sistemele tampon ale sîngelui	Sistemele funcţionale	
	Pulmonar	Renal
1: $\frac{\text{acid carbonic}}{\text{bicarbonat}}$	- eliminare de CO_2	1. Reabsorbţia bicarbonaţilor
2: $\frac{\text{fosfat bibazic}}{\text{fosfat monobazic}}$	- eliminare de acizi volatili	2. Acidifierea fosfaţilor
3: $\frac{\text{proteinat acid}}{\text{proteinat alcalin}}$	-	3. Acidifierea sărurilor de acizi organici
4: $\frac{\text{hemoglobină (HbH)}}{\text{oxihemoglobină} (HbO_2)}$	-	4. Amoniogeneza

Scopul lucrării este de a prezenta unele modificări experimentale ale pH-ului sanguin şi mijloacele de explorare ale echilibrului acido-bazic utilizate în clinica umană şi în medicina experimentală.

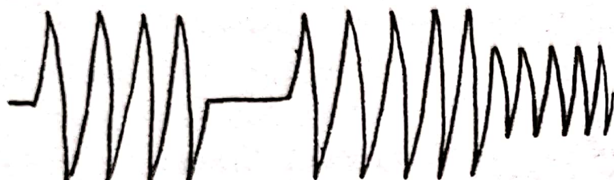
A. MODELE EXPERIMENTALE

Acidoză experimentală

Se injectează unui iepure, în vena marginală a urechii 5-6 ml de soluţie HCl n/2o. Concomitent se înregistrează respiraţia. La fiecare 3o', timp de 3-4 ore se recoltează urină prin sondaj vezical pentru determinarea pH-ului.

Rezultate

Graficul respirației:



Valori ale pH-ului urinar:

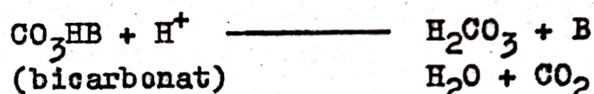
înainte de injectarea i.v.de HCl n/20: pH 6

după 2 ore pH 5,2

Interpretarea rezultatelor: introducerea i,v. de acid clorhidric reprezintă o încărcare cu un acid puternic disociabil, care realizează un exces de H^+, deci apare imediat o tendință la scăderea pH-ului

$$\left(pH = 6{,}1 + \log \frac{CO_3H^-}{H_2CO_3} \text{ în care } \frac{CO_3H^-}{p_{CO_2}} = \frac{20}{1}\right)$$

Sistemele tampon ale plasmei se opun creșterii concentrației H^+, cel mai bine reprezentat cantitativ fiind sistemul bicarbonat :



$$\underset{\text{(bicarbonat)}}{CO_3HB} + H^+ \longrightarrow H_2CO_3 + B$$
$$H_2O + CO_2$$

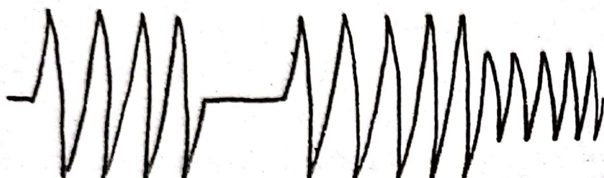
Rezultă deci că prin tamponarea excesului de H^+ apare o scădere a bicarbonatului și o creștere a pCO_2, ceea ce ar duce la scăderea pH-ului dacă nu ar interveni cu mare promptitudine compensarea pulmonară prin hiperventilație. La acest mecanism de compensare se adaugă intervenția rinichiului prin acidifierea urinii. Creșterea reabsorbției renale de bicarbonați este un mecanism eficient, dar mai lent care contribuie pînă la un moment dat la corectarea raportului $\frac{CO_3H^-}{pCO_2}$.

Depășirea acestor posibilități de compensare duce la scăderea pH-ului.

Acidoză prin cîștig de acizi tari (injectarea de HCl):

Rezultate

Graficul respirației:



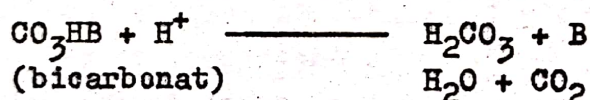
Valori ale pH-ului urinar:

înainte de injectarea i.v.de HCl n/20: pH 6
după 2 ore pH 5,2

Interpretarea rezultatelor: introducerea i.v. de acid clorhidric reprezintă o încărcare cu un acid puternic disociabil, care realizează un exces de H^+, deci apare imediat o tendință la scăderea pH-ului

$$\left(pH = 6{,}1 + \log \frac{CO_3H^-}{H_2CO_3} \text{ în care } \frac{CO_3H^-}{P_{CO_2}} = \frac{20}{1}\right)$$

Sistemele tampon ale plasmei se opun creșterii concentrației H^+, cel mai bine reprezentat cantitativ fiind sistemul bicarbonat :



$$CO_3HB + H^+ \longrightarrow H_2CO_3 + B$$

(bicarbonat) $\quad H_2O + CO_2$

Rezultă deci că prin tamponarea excesului de H^+ apare o scădere a bicarbonatului și o creștere a pCO_2, ceea ce ar duce la scăderea pH-ului dacă nu ar interveni cu mare promptitudine compensarea pulmonară prin hiperventilație. La acest mecanism de compensare se adaugă intervenția rinichiului prin acidifierea urinii. Creșterea reabsorbției renale de bicarbonați este un mecanism eficient, dar mai lent care contribuie pînă la un moment dat la corectarea raportului $\frac{CO_3H^-}{pCO_2}$.

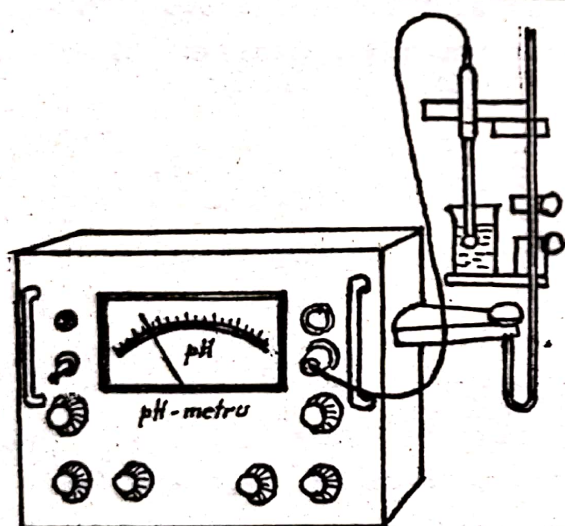
Depășirea acestor posibilități de compensare duce la scăderea pH-ului.

Acidoză prin cîștig de acizi tari(injectarea de HCl):

Faza compensată	Faza decompensată
CO_3H^-	CO_3H^-
pCO_2 N sau	pCO_2
$\frac{CO_3H^-}{pCO_2} = \frac{20}{1}$	$\frac{CO_3H^-}{pCO_2}$ $\frac{20}{1}$
pH normal	pH scăzut
urini acide	urini acide
hiperventilație	hiperventilație

B. Metode de explorare ale echilibrului acido-bazic

1. Determinarea pH-ului (sanguin, urinar, lichid cefalo-rahidian, etc) se poate efectua prin metode colorimetrice și electrometrice, acestea din urmă fiind mai moderne și mai precise.



Aparat de determinare a pH-ului.

Metoda electrometrică: soluția de cercetat formează împreună cu un sistem de electrozi un element galvanic. Se compară potențialul electric dezvoltat, cu cel cunoscut al unui electrod de calomel. Un galvanometru introdus în circuit indică momentul cînd cele două forțe se egalizează.

Pentru pH-metria plasmei se impun anumite reguli de respectat: recoltarea sîngelui se face fără a se crea o stază venoasă folosindu-se ca anticoagulant heparina, sîngele ca și plasma, ce va fi separată ulterior, vor fi plasate sub parafină, pentru a evita degajarea CO_2.

Valori normale :

pH plasmă 7,35 - 7,45

pH urinar 5,1 - 8 (după conținutul alimentației)

Valoarea pH-ului este o constantă ce apreciază global starea echilibrului acido-bazic și se modifică numai în acidozele și

alcalozele decompensate.

2. Determinarea rezervei alcaline (RA), sau capacitatea plasmei de a combina CO_2.

Principiu : se determină cantitatea totală de CO_2 eliberat de plasmă sub acţiunea unui acid puternic (sulfuric). Se utilizează aparatul manometric Van Slyke.

Valori normale : prematur 35-45 vol CO_2 %
sugar 40-50 vol CO_2 %
copil 50-65 vol CO_2 %
adult 50-55 vol CO_2 % sau în mEq 25-27 mEq ‰.

Determinarea rezervei alcaline,(deci determinarea cantităţii totale de alcali şi în special de bicarbonaţi ce pot fi neutralizaţi cu acizi), este o metodă încă mult utilizată dar imprecisă deoarece nu ţine seama de cantitatea de CO_2 solvit în plasmă care normal reprezintă 3-5 % din totalul CO_2 degajat. Ţinînd seama de această inexactitate a metodei vom interpreta cu prudenţă valoarea rezervei alcaline în acidozele respiratorii.

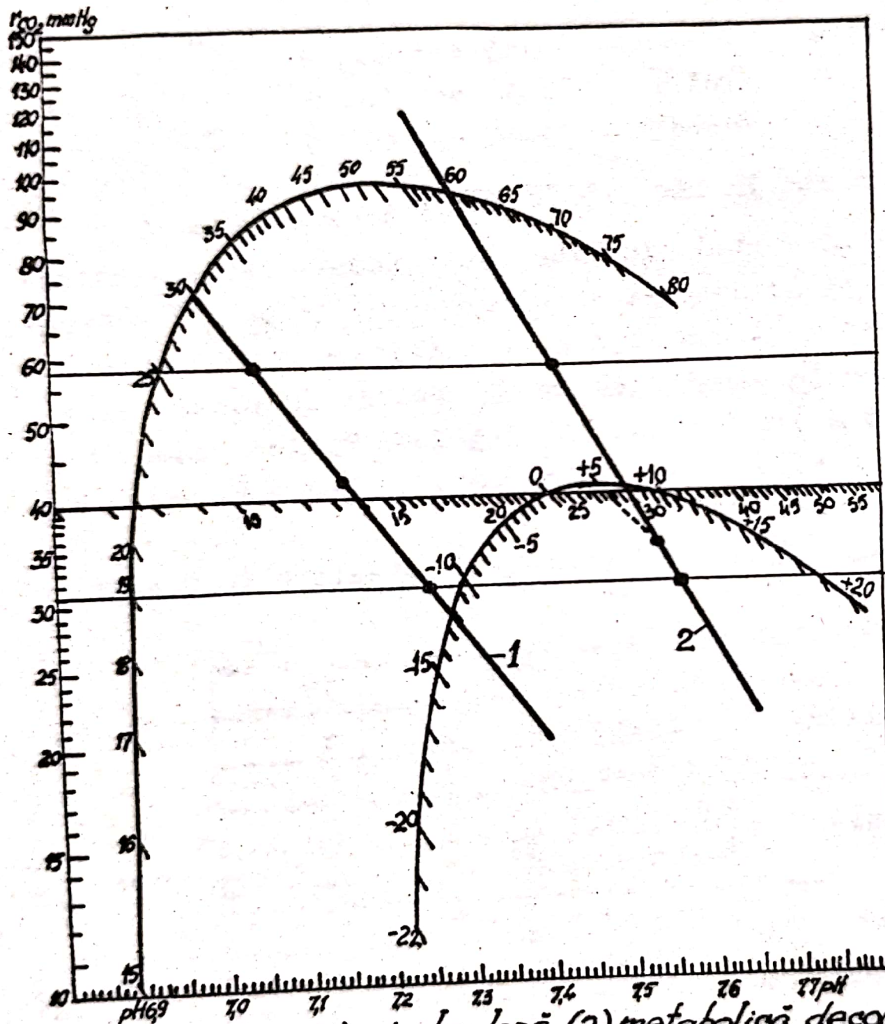
TABEL XXV Interpretarea stărilor de acidoză şi alcaloză în funcţie de RA şi pH.

		RA	pH
Acidoza metabolică	Compensată	↘	N
	Decompensată	↘	↘
Acidoza gazoasă	Compensată	↗	N
	Decompensată	↗	↘
Alcaloza metabolică	Compensată	↗	N
	Decompensată	↗	↗
Alcaloza gazoasă	Compensată	↘	N
	Decompensată	↘	↗

3. Utilizarea microechipamentului Astrup, permite o apreciere rapidă şi complexă a echilibrului acido-bazic. Aparatul furnizează valorile pH-ului real şi ale presiunii parţiale a CO_2 în sîngele de cercetat.

Datele obţinute se înscriu pe nomograma lui Sigaard-Ander-

sen (fig. 89) construită pe baza existenţei unei relaţii logaritmice între valoarea pCO_2 şi a pH-ului sanguin, în condiţiile unei oxigenări complete a sîngelui de cercetat. De asemenea nomograma cuprinde curbe pentru aprecierea excesului de baze (BE), bicarbonatul standard (BS), bazele tampon (BB - buffer base).



Valorile acestor parametrii se află în punctele în care dreapta ce exprimă corelaţia logaritmică dintre pCO_2 şi pH, întretaie curbele respective de pe nomogramă.

Fig 89. Acidoză (1) şi alcaloză (2) metabolică decompensată

1. pHact = 7,15
pHst = 7,17
BB = 30 mEq/l
BE = -12,5 mEq/l
NBB = 42,5 mEq/l
SB = 14 mEq/l
pCO_2 = 42 mm Hg
AB = 14 mEq/l
CO_2 total = 15,26 mEq/l

2. pHact = 7,53
pHst = 7,50
BB = 60 mEq/l
BE = +7 mEq/l
NBB = 53 mEq/l
SB = 30 mEq/l
pCO_2 = 35 mmHg
AB = 28 mEq/l
CO_2 total = 29,05 mE/l

Prin diferite calcule se mai pot afla: bicarbonatul actual (AB) şi CO_2 total care sînt factori combinaţi respiratori şi metabolici.

In condiţiile în care sîngele de cercetat nu este saturat în oxigen, la valorile aflate se aplică o corecţie.

Aprecierea stării echilibrului acido-bazic se face integrînd datele furnizate de diverse metode de explorare în contextul etiopatogenic şi al fazei de evoluţie a bolii.

Exemple :

Acidoze decompensate

	Etiologie	Mecanism	Explorare					Ventilaţie pulmonară
			pH	BS	pCO_2	EB	pH urinar	
Metabolice	Diabet zaharat Insuficienţă renală	cîştig de acizi tari în LEC	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Metabolice	Diaree Acidoză tubulară renală	pierdere de HCO_3 din LEC	↓	↓	↓	↓	↓	↑
Respiratorii	Intoxicaţii barbiturice. Poliomielită Pneumonii grave Sindroame obstructive, etc.	Diminuarea ventilaţiei alveolare	↓	↑	↑	↓	↓	↓

Alcaloze decompensate

	Etiologie	Mecanism	Explorare					Ventilaţie pulmonară
			pH	BS	pCO_2	EB	pH urinar	
Metabolice	Intoxicaţii cu alcaline	cîştig de HCO_3 în LEC	↑	↑	N	↑	↑	N
Metabolice	Vărsături cu suc gastric	pierderi de acid din LEC	↑	↑	N	↑	↑	N
Respiratorii	Intoxicaţii cu aspirină Encefalite Hipoxii	creşterea ventilaţiei alveolare	↑	↓	↓	↑	↑	↑



Semnificaţia datelor furnizate de nomograma Siggaard-Andersen

-pHa (pH actual): este pH-ul obţinut din sîngele bolnavului.

-pHst(pH standard): este pH-ul aceluiaşi sînge înregistrat în condiţii standard (pCO_2 40 mm Hg şi temperatură 37°).

-pCO_2 este indicatorul componentei respiratorii care intervine în determinarea echilibrului acido-bazic. Valori normale 40-45 mm Hg.

Valorile sînt crescute în acidoze respiratorii primitive (centrale sau periferice) sau secundare (reacţie compensatorie la creşterea de bicarbonaţi plasmatici).
Scăderea pCO_2 apare în alcaloze respiratorii primitive (hiperventilaţii) sau secundare (scăderea bicarbonaţilor).

-BB (Buffer base, adică baze tampon) reprezintă suma concentraţiilor anionilor tampon din sînge (bicarbonat, proteinat, hemoglobinat, $HPO_4^{=}$) fiind dependentă de hemoglobină Hb. Valorile normale 40-50 mEq/l.

Bazele tampon sînt un indicator bun al componentei metabolice. Ele cresc prin acumularea de baze (alcaloze metabolice) şi scad prin acumulare de acizi (acidoze metabolice).

-BE (baze exces): reprezintă numărul de mEq de acid sau de bază necesari pentru a titra un litru de sînge pîna la pH 7,40 (la 37° şi pCO_2 constantă la 40 mm Hg). Valori normale ± 2 mEq ‰. Acest parametru este un indicator al severităţii acidozei (valoare negativă) sau al alcalozei (valoare pozitivă).

-BS (bicarbonat standard): reprezintă valoarea bicarbonaţilor plasmatici, dacă nu ar interveni compensarea respiratorie. In acest scop, sîngele este adus la o pCO_2 de 40 mm Hg, saturaţie a Hb cu O_2 de 100 %, la 37°. Indică deci componenta metabolică a echilibrului acido-bazic; creşte în alcalozele metabolice şi scade în acidozele metabolice. Valori normale 20-24 mEq/l.

- Bazele tampon normale: reprezintă valoarea teoretică la care s-ar ridica bazele tampon,cînd nu există un deficit de baze. Valori normale 40-50 mEq/l.

Capitolul XV

FIZIOPATOLOGIA GLANDELOR ENDOCRINE

Alături de sistemul nervos central glandele cu secreție internă reprezintă un element esențial în mecanismul general de reglare a organismului.

Scopul lucrării este de a prezenta unele aspecte ale sindroamelor de hiper sau hipofuncție experimentală a glandelor endocrine precum și o serie de teste de explorare a acestora.

Lucrarea practică se va efectua pe animale normale, pe animale la care s-au realizat diverse tulburări experimentale, precum și pe material biologic provenit din clinica umană.

A. Modele experimentale

1. SINDROAME HIPOFIZARE EXPERIMENTALE

a) Hipofuncția antehipofizară

Hipofizectomia se poate practica pe un mare număr de specii animale fiind mai ușor de realizat la șobolani (vezi cap.tehnici chirurgicale). Ablația hipofizei se face și la oameni în tratamentul cancerelor viscerale cu metastaze, efectele endocriniene fiind asemănătoare cu cele observate la animale.

Hipofizectomia făcută la animalul tînăr oprește creșterea osoasă care se însoțește și de o reducere a creșterii viscerale.

La nivelul celorlalte glande endocrine se notează insuficiența funcțională aproape totală a tiroidei și a cortexului suprarenal (zonele fasciculată și reticulată). Totodată zona glomerulară nu este modificată iar medulosuprarenala rămîne normală.

b) Hiperfuncția antehipofizară

Stările de hiperfuncție pot fi realizate prin injectarea în exces a tuturor hormonilor hipofizari izolați.

c) Diabet insipid experimental

Cu ajutorul unui aparat stereotaxic se pot produce leziuni hipotalamice limitate la nivelul tractului supraoptic hipofizar, însoțite de degenerescența nucleilor supraoptici. Aceste leziuni trebuie să atingă cel puțin 85 % din fibrele de origine supraoptică pentru ca să apară poliuria. Leziunile unilaterale sînt fără efect.

In evoluţia diabetului insipid experimental se pot remarca:
- o fază iniţială de poliurie debutînd a doua zi după intervenţie;
- o interfază cînd diureza scade şi revine la normal în medie după a 7-a zi ;
- o a treia fază cînd reapare poliuria ce ar fi definitivă.

2. SINDROAME TIROIDIENE EXPERIMENTALE

a) Insuficienţa tiroidiană

Se poate obţine o insuficienţă tiroidiană prin metode chirurgicale (tiroidectomie), chimice (prin methilthiouracil) sau prin radiaţii cu I_{131}.

b) Hiperfuncţia tiroidiană

Poate fi obţinută la animale prin administrarea de extracte tiroidiene sau de preparate hormonale pure.

Astfel la şobolani se poate obţine o hipertiroidizare prin administrare de tiroxină în doză de 50 gama zilnic la un animal. O hipertiroidizare indirectă se poate obţine şi prin injectarea de TSH.

Simptomele hipertiroidizării apar relativ rapid. Modificările de comportament sînt constante. Se observa o stare de excitaţie.

c) Exoftalmii experimentale

Pot fi obţinute prin excitaţia simpaticului cervical, prin injectarea de tiroxină asociată cu efedrină şi mai ales prin injecţia de TSH. In acest ultim caz s-a observat că extractele antehipofizare parţial purificate sînt mai exoftalmiante decît preparatele pure. Aceasta sugerează posibilitatea unei deosebiri între substanţa exoftalmiantă şi cea tireostimulantă.

d) Tiroiditele experimentale

Pot fi obţinute printr-o metodă descrisă de W i t e b s k y. Injectarea la iepure a unui broiat sau extract de corp tiroid de iepure amestecat cu adjuvant F r e u n d complet determină apariţia de leziuni anatomice apropiate de acelea ale tiroiditei limfoide descrise de H a s h i m o t o. In ser apar anticorpi precipitanţi şi antitiroglobulinici. Leziuni anatomice identice pot fi obţinute şi într-un lob restant, dacă iepurele a primit în aceleaşi condiţii injecţii dintr-un extract provenit de la celălalt lob; e vorba deci de un proces de autoimunizare.

3. Sindroame paratiroidiene experimentale

a) Insuficienţa paratiroidiană

Numărul şi locul paratiroidelor variază de la o specie animală la alta (cîinele 4, şobolanul 2, iepurele 2 interne + 2 externe). Bogăţia simptomelor şi rapiditatea de evoluţie a sindromului nervos care urmează paratiroidectomiei sînt de asemeni variabile. Moartea animalelor se produce rapid, uneori în mai puţin de 24 ore.

Insuficienţa paratiroidiană acută se observă în forma sa tipică la cîine; la aproximativ 48 de ore după intervenţie apar modificările de comportament, însoţite de contractură discretă dar difuză. Apar apoi semne musculare care predomină la nivelul fibrelor musculare a masticatorilor, a limbii, a teritoriului scapular. Contracţiile tonice susţinute, asemănătoare celor din criza de tetanie umană, sînt mai rare. Se pot vedea uneori atitudini de opistotonus. Apar frecvent fenomene paretice, prurit intens, ce traduc existenţa tulburărilor sensitive. Evoluţia se face către moarte în 2-20 zile, într-o stare de caşexie favorizată de tulburările de masticaţie şi deglutiţie.

Insuficienţa paratiroidiană cronică se poate realiza la cîine şi la iepure după paratiroidectomie parţială. Ea se observă mai ales la şobolanul de laborator. Accidentele nervoase lipsesc sau se prezintă numai sub forma fibrilaţiilor musculare. Slăbirea este progresivă şi paralelă cu anorexia şi tulburările digestive. Tulburările trofice sînt foarte marcate: ulceraţii cutanate, căderea părului, alterări dentare; cataracta este inconstantă şi pare să depindă de regimul alimentar.

Sindromul biochimic se caracterizează prin hipocalcemie, hiperfosfatemie, hipofosfaturie, hipocalciurie.

Se consideră că hormonul paratiroidian prin acţiunea asupra metabolismului fosfocalcic ar putea explica toate simptomele din insuficienţa paratiroidiană clinică şi experimentală. S-a dovedit că în producerea crizelor de tetanie rolul principal revine tulburărilor activităţii neuronului motor periferic.

b) Hiperfuncţia paratiroidiană

Experimental modificările hiperparatiroidiene au putut fi realizate odată cu obţinerea extractelor [illegible]

Injectarea lor repetată şi în doze mari provoacă un tablou de hiperparatiroidie acută, a căror simptome legate de hipercalcemia acută sînt:

- tulburări digestive : anorexie, vomismente şi diarei, uneori sanguinolente ;
- tulburări renale : tablou de insuficienţă renală acută prin degenerescenţă şi necroză tubulară;
- tulburări cardiovasculare : în faza înaintată, colaps;
- tulburări nervoase : agitaţie, hipotonie şi comă.

Injectarea repetată şi în doze reduse poate reproduce tabloul osteitei fibroase, afecţiune descrisă în 1901 de R e c k l i n g h a u s e n la om.

Sindromul biochimic este caracterizat prin hipercalcemie şi hipofosfatemie.

Tulburările renale sînt de un interes deosebit, căci de multe ori hiperparatiroidiile umane îmbracă o simptomatologie renală dominantă. Leziunile renale sînt de aspect degenerativ şi afectează în special tubii ; rinichii sînt incapabili de a concentra urina. Rapid apar depozite calcice, iniţial la nivelul epiteliului tubular, dar apoi şi la nivelul glomerulilor, a ţesutului interstiţial, a vaselor.

4. Sindroame corticosuprarenale experimentale

a) Insuficienţa suprarenală

Suprarenalectomia bilaterală este rapid mortală la majoritatea mamiferelor. De aceea pentru a diminua mortalitatea operatorie este preferabil a interveni în doi timpi.

Totodată şobolanul alb şi şoarecele sînt relativ rezistenţi şi suprarenalectomia poate fi efectuată într-un timp, supravieţuirea fiind asigurată dacă se adaugă în apa de băut clorură de sodiu.

Insuficienţa de suprarenală experimentală are obişnuit o evoluţie rapidă cu un aspect simptomatic şi biologic analog celui din insuficienţa suprarenală acută umană.

Modificările metabolice şi hidroelectrolitice sînt caracteristice:

- hemoconcentrație, hiperproteinemie, creșterea hematocritului;
- perturbări electrolitice, hiponatremie, hiperkalemie, scăderea bicarbonaților, acidoză;
- creșterea ureii sanguine și a azotatului neproticic din ser.

La animalul suprarenalectomizat se mai observă tulburări ale metabolismului glucidic manifestate prin tendință la hipoglicemie în caz de post și o creștere a sensibilității la insulină.

Se observă de asemeni reducerea eliminării urinare de azot, datorită diminuării catabolismului azotat, legat de lipsa glicocorticoizilor.

b) <u>Sindroamele de hipercorticism</u>

Pot fi realizate prin injectarea separată a tuturor celor trei grupe hormonale: mineralocorticoizi, glicocorticoizi, androgeni.

- Injecția de aldosteron la animalul normal provoacă retenția de sodiu și eliminarea urinară de potasiu. Injecțiile repetate provoacă aceste modificări doar în primele zile și nu se ajunge la edeme. Se produce o poliurie rezistentă la ADH. Administrat în doze mari și chiar după nefrectomie unilaterală prealabilă, aldosteronul nu provoacă hipertensiune arterială. Din contra, aceasta poate fi ușor obținută prin injecții de dezoxicorticosteron la șobolan.

- Injecția de cortisol provoacă la animal creșterea azoturiei cu negativarea bilanțului azotat, datorită creșterii catabolismului și reducerii anabolismului proteinelor. Se observă apariția unei glicozurii rezistentă la insulină.La animalul parțial pancreatectomizat se poate provoca chiar instalarea unui diabet definitiv. Injectați în doze mari, glicocorticoizii provoacă o slăbire rapidă prin intensificarea catabolismului proteic și ulcere gastrice, care determină în scurt timp moartea animalelor.

- <u>Sindroame testiculare experimentale</u>

<u>Sindromul de castrare experimentală</u>

La animalul tînăr castrarea împiedică maturația organelor genitale accesorii care își păstrează aspectul juvenil.

La animalul adult, castrarea provoacă modificări localizate la nivelul organelor genitale accesorii.

Sindroame de insuficiență ovariană

Ovariectomia provoacă modificări cu atît mai manifeste cu cît animalul este mai tînăr. Făcută înainte de pubertate, castrarea împiedică maturația organelor sexuale secundare; se observă de asemeni o întîrziere în sudura cartilagiilor epifizare permițînd o creștere osoasă prelungită.

Spre deosebire de androgeni, estrogenii nu joacă nici un rol în diferențierea sexuală; absența gonadelor în timpul perioadelor fetale produce o diferențiere de tip feminin a organelor sexuale.

După pubertate castrarea provoacă dispariția modificărilor ciclice care constituie ciclul oestral la mamiferele inferioare sau ciclul menstrual la femei.

B. EXPLORAREA FUNCTIONALA A GLANDELOR ENDOCRINE

Dată fiind complexitatea proceselor de reglare și strînsele corelații dintre glandele endocrine este lesne de înțeles că un mare număr din probele funcționale ale acestora nu pot avea un caracter de specificitate pentru tulburarea unei singure glande, adesea o probă neputînd indica decît o modificare patologică în cadrul întregului sistem.

Ca și examenele funcționale ale altor aparate probele funcționale ale glandelor endocrine, trebuiesc privite întotdeauna ca un element ajutător în stabilirea unui diagnostic de certitudine dar niciodată ca un factor decisiv, de diagnostic de sine stătător.

Tulburările activității glandelor endocrine duc la tulburări clinice de hiper și hipofuncție. Pentru explorarea acestor tulburări se utilizează metode chimice și biologice.

EXPLORAREA HIPOFIZEI

Hipofiza, cuprinsă din punct de vedere funcțional în complexul hipotalamo-hipofizar deține un rol important în echilibrul endocrin.

Hipofiza anterioară elaborează o serie de hormoni din care unii își exercită acțiunea (hormoni tropi hipofizari) prin intermediul altor glande endocrine și anume: ACTH, TSH, FSH, LH sau ICSH și LTH.

Acești trei hormoni : FSH, LH și LTH numiți încă gonado-

stimuline acţionează asupra funcţiei gonadice.

Un singur hormon, cel de creştere, numit încă hormon somatotrop - STH - sau somatostimulină, este singurul dintre stimulinele hipofizare care are o acţiune metabolică directă fără intermediul unei glande periferice.

Aprecierea funcţională a hipofizei anterioare se poate face indirect prin explorarea funcţională a glandelor stimulate de hormoni tropi hipofizari şi direct prin dozări ale hormonilor hipofizari (fig. 90).

Funcţia somatotropă se apreciază prin :

Dozare P anorganic în ser (valorile scad. variind şi

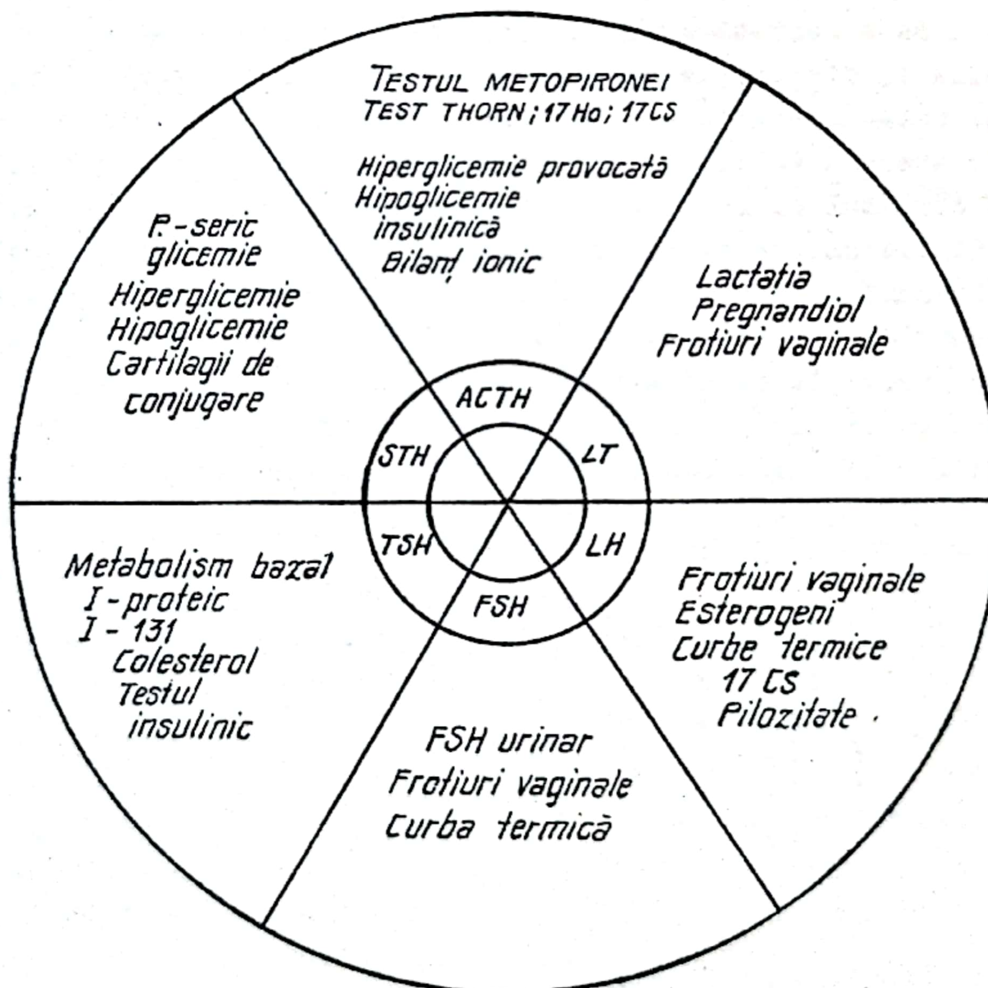


Fig. 90 - Hipofizograma

cu activitatea hormonului somatotrop);

- Cercetarea radiologică a cartilagiilor de creştere (în hipopituitarism - osificare întîrziată, în hiperpituitarism - osificare precoce).

Funcţia tireotropă se apreciază cu ajutorul testelor de explorare tiroidiană.

Funcţia corticotropă se apreciază prin hiperglicemia provocată (hiposecreţia de ACTH creşte toleranţa de glucoză şi scade curba hiperglicemiei provocate; hipersecreţia de ACTH acţionează invers).

Proba la metopiron (SU 4885)

Prin această probă se explorează teoretic capacitatea hipofizară de a secreta ACTH. Metopyrona are proprietatea de a reduce pînă la dispariţie biosinteza de cortizol (compus F) prin inhibarea beta-hidroxilazei. Cortexul suprarenal va secreta atunci un steroid vecin cortizolului însă nehidrolizat în poziţia 11, adică compusul S. Acest steroid nu posedă decît o redusă acţiune inhibitorie asupra secreţiei hipofizare de ACTH, iar metaboliţii săi urinari sînt dozaţi prin metodele obişnuite de dozare a 17-hidrocorticosteroizilor. Ne mai fiind inhibată de cortizolul circulant, secreţia corticotropă va creşte provocînd o stimulare excesivă a cortexului suprarenal prin eliminarea unei cantităţi mărite de 17-hidroxicorticoizi (în acest caz compusul S)(fig.91).

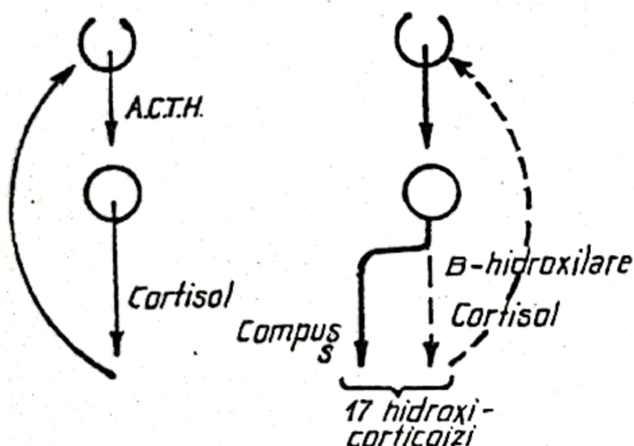


Fig. 91 - Proba la metopyron

Dacă după ingestia sau injecţia de metopyron nu se produce creşterea 17-OH, rezultă că antehipofiza e incapabilă de a creşte secreţia de ACTH la stimulul său fiziologic care este nivelul scăzut al cortizolului circulant.

Hipotalamusul şi hipofiza posterioară sau neurohipofiza joacă un rol important în reglarea metabolismului hidric, prin intermediul hormonului antidiuretic (ADH). Lipsa acestui hormon face să apară sindromul de diabet insipid.

Studiul activităţii antidiuretice a unui ser provenit

de la un subiect presupus cu diabet insipid se poate face pe şobolani supuşi unei încărcări hidrice maxime care blocînd secreţia endogenă permite evidenţierea numai a ADH-ului din serul de cercetat.

EXPLORAREA HIPOFIZEI POSTERIOARE

In clinică explorarea este indicată în primul rînd în sindroamele poliuro-polidipsice şi secundar în sindroamele de hipersecreţie a ADH recunoscute mai recent.

A. Explorarea unui sindrom poliuropolidipsic

Probele urmăresc a diferenţia un diabet insipid adevărat datorit lipsei de ADH, de un diabet insipid nefrogen datorit insensibilităţii tubului renal la acţiunea ADH.

1. Studiul sensibilităţii tubului renal la ADH

Proba permite diferenţa menţionată mai sus.

Se injectează un extract posthipofizar sau lizinvasopresină (ADH sintetic) în doză de 5-1o unităţi fie intramuscular fie în perfuzie venoasă. Se asigură o hidratare corectă şi constantă; se măsoară volumul, densitatea şi osmolaritatea urinelor recoltate din 3o în 3o'.

Răspunsul este normal în diabetul insipid adevărat ; este negativ în diabetul insipid nefrogen ; este diminuat în insuficienţa renală globală.

B. Explorarea unui sindrom de hipersecreţie a hormonului antidiuretic

1. Proba de frenare a secreţiei de ADH prin încărcare hidrică

Un adult ingeră apă 1o ml/kg în 3o' sau se face o perfuzie cu soluţie glucozată izotonică. La subiectul normal se produce o creştere a diurezei cu peste 6o % din aportul hidric şi cu scăderea densităţii urinare la mai puţin de 1oo5. In caz de hipersecreţie de ADH se accentuează simptomatologia clinică de hiperhidratare şi a tulburărilor biologice, situaţie nu lipsită de anumite pericole.

2. Proba la etanol

Ingestia a 5o g alcool în 7oo ml apă provoacă în mod normal

o creştere a diurezei cu diluarea urinilor datorită scăderii secreţiei posthipofizare. Răspunsul este normal cînd hipersecreţia de ADH este de origine hipofizară, dar lipseşte cînd substanţa antidiuretică este secretată de o tumoră.

EXPLORAREA FUNCTIONALA A TIROIDEI

Investigaţiile paraclinice urmăresc a ajuta diagnosticul: unei hipertiroidii sau hipotiroidii, sau a unei tumori tiroidiene.

Explorarea funcţională a unei hipertiroidii sau hipotiroidii

1. Aprecierea impregnării tisulare în hormoni tiroidieni

a) Metabolismul bazal (M.B.) rămîne, atunci cînd e făcut în condiţii bune, cel mai bun test indirect al funcţiei tiroidiene. Se apreciază prin determinarea consumului de oxigen într-o anumită perioadă de timp, de către un organism pe nemîncate şi care se află în repaus deplin fizic şi psihic.

Consumul de oxigen este raportat la suprafaţa corporală şi MB se exprimă în procente faţă de normal. Pentru ţara noastră valorile fiziologice ar fi cuprinse între -5 şi +15 %.

MB este crescut în hipertiroidie şi scăzut în hipotiroidie. Poate creşte şi în lipsa hipertiroidiei; tulburări nervoase, tremurături, anxietate, modificarea schimburilor gazoase în cursul afecţiunilor circulatorii sau respiratorii, febră, perioada menstruală, sarcină, acromegalie, feocromocitom. Poate scădea în lipsa unei hipotiroidii : la marii denutriţi, în cazul unor importante modificări ale suprafeţei corporale faţă de normal (obezităţi, marile amputaţii).

Explorarea MB se face în anumite condiţii de pregătire a subiectului şi anume :

- proba se face dimineaţa; pacientul să fie nemîncat de 12-14 ore ;
- cu 1-3 zile înainte - alimentaţie lipsită de proteine;
- cu 12-14 ore înainte nu va lua nici un medicament cu acţiune asupra sistemului nervos sau a tubului digestiv (purgative);
- va sta în repaus deplin fizic şi psihic (cel puţin 30') în cameră înainte de efectuarea probei;
- temperatura camerei trebuie să fie cuprinsă în zona

de confort termic (16-2o °C);

- subiectul să nu fie febril, să nu fumeze în dimineaţa respectivă şi să nu fi consumat alcool.

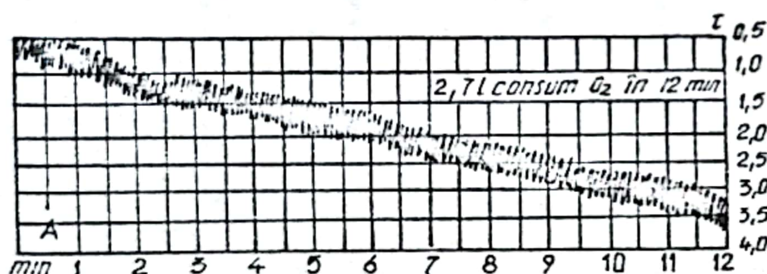
Pacientele trebuie să fie înainte cu 4-5 zile sau după 3 zile de la ciclul menstrual.

Sînt utile cîteva încercări prealabile de acomodare a pacientului, după care, prin excluderea respiraţiei nazale (cu ajutorul unei pense), subiectul se conectează la aparat, pentru un timp determinat (6 sau 1o').

Există mai multe tipuri de aparate pentru determinarea MB permiţînd măsurarea atît a CO_2 eliminat cît şi a oxigenului inspirat.

Obişnuit se utilizează aparate de tip K r o g h care permit numai determinarea consumului de oxigen, CO_2 eliminat fiind fixat de către calcea sodată sau hidroxidul de potasiu care se află în aparat.

Calculul. Se face ţinînd cont de caracteristicile aparatului. Se calculează volumul (în litri). de oxigen consumat prin măsurarea distanţei între linia 0 şi nivelul de deplasare a peniţei aparatului (fig. 92).



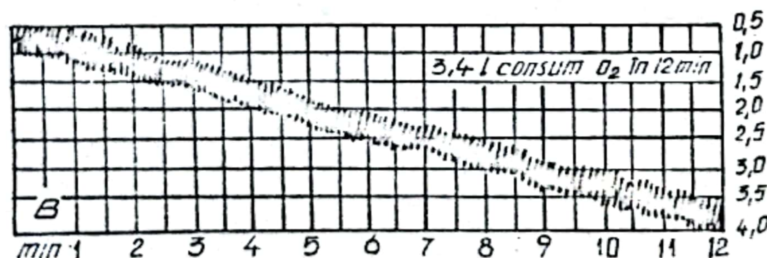


Fig. 92

Curba metabolismului unui subiect sănătos (metabolism bazal + 3,6 %) şi într-un caz de boală Basedow (metabolism bazal + 48,7 %).

A. femeie, 45 ani, 64,2 kg 1,58 m, 1,56 mp suprafaţă. Metabolism ideal 36 cal/oră/mp.; metabolism real: 37,3 cal/oră/mp.

B. femeie, 58 ani, 53,5 kg, 1,56 m, 1,41 mp. suprafaţă; metabolism ideal 35 cal/oră/mp. metabolism real: 52 cal/oră/mp.

Acest volum se reduce la STPD (0°, 76o mm Hg, sicitate completă) prin aplicarea factorilor de corecţie corespunzători care pot fi reduşi la coeficientul de o,9.

- Valoarea obţinută se înmulţeşte cu 4,825 care reprezintă echivalentul caloric al unui litru de oxigen în condiţiile unui cît respirator mediu de o,82.

Rezultatul obţinut se raportează pentru 6o de minute şi la mp de suprafaţă corporală (raportul dintre greutate şi înălţime (fig. 93 94).

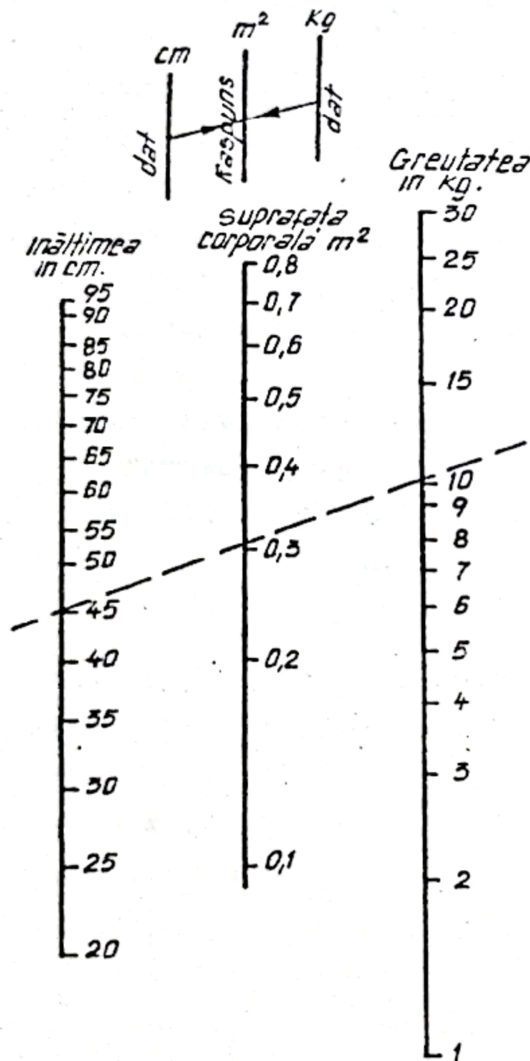


Fig. 93 - Nomograma pentru determinarea suprafeţei corporale la copii .

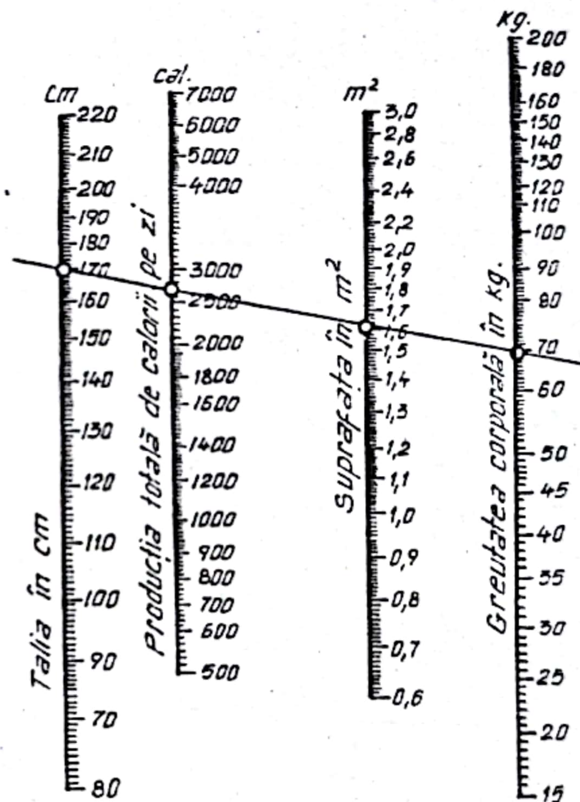


Fig. 94 - Nomograma pentru calcularea suprafeţei corporale la adulţi (după Boothby şi Sandiford).

- Valoarea aflată se compară cu valoarea medie standard care se obţine din tabele speciale (tabel XXVI) ţinîndu-se cont

de sex şi vîrstă.

- Rezultatul se exprimă în procentul de abatere faţă de valoarea standard (vezi tabelulXXVI).

TABEL XXVI

Valoarea calorică standard pe m.p. şi pe oră

Vîrsta în ani	bărbaţi	femei
3 - 9	54	54
1o - 11	51,5	5o
12 - 13	5o	46,5
14 - 15	46	43
16 - 17	43	4o
18 - 19	41	38
2o - 29	39,5	37
3o - 39	39,5	36,36,5
4o - 49	38,5	36
5o - 59	37,5	35
6o - 69	36,5	34
7o - 8o	35,5	33

Calculul MB- abateri de la normal %

$$\frac{(\text{calorii calculate/mp/oră} - \text{calorii normale /mp/oră}) \times 1oo}{\text{calorii normale /mp/oră}}$$

In cadrul lucrării practice se va calcula :

1. MB efectuat la pacienţi cu diferite afecţiuni ;

2. MB efectuat la animale normale, hipertiroidizate prin administrare de tiroxină (5o gama/animal) sau hipotiroidizate prin administrare de metilthiouracil (1o mg/ 1oo g gr corp timp de 1o-14 zile premergătoare lucrării practice).

MB la animale mici se determină cu aparatul tip N.P.C. care se bazează pe calorimetria indirectă după modelul aparatelor cu circuit închis (fig. 107). Determinarea MB la animale se face respectînd aceleaşi condiţii care se cer efectuării acestui examen la om. Animalul va trebui să fie nemîncat de 12 ore, iar în prealabil i se va asigura o alimentaţie adecvată, o temperatură externă

de peste 22°C, repaus muscular etc.

Se recomandă ca determinarea MB să se facă la o temperatură a camerei de 26-28°C, animalul fiind plasat în cușcă și în exicator cu 2o-3o' înainte de începerea probei propriu-zise pentru a obține o liniște fizică cît mai mare. In general se cronometrează timpul necesar consumării a 5 cmc de oxigen, efectuîndu-se astfel 5-6 determinări. Se face apoi o medie a timpului necesar pentru consumul a 5 cmc oxigen care vor servi pentru calculul consumului de oxigen/oră. Pentru calcularea MB sînt necesare următoarele date :

1- greutatea animalului înainte și după efectuarea probei. Se face o medie a greutății după care conform tabelului XXVII, se află suprafața corporală a animalului ;

2- temperatura camerei exicatorului, ținîndu-se cont la calcul în cazul că sînt diferențe mari de temperatură, de coeficientul de dilatare a gazului ;

3- presiunea atmosferică ;

4- cantitatea de oxigen consumată se poate afla fie notînd timpul în care s-a consumat o cantitate fixă de oxigen (5-1o-2o cc oxigen), fie notîndu-se cantitatea de oxigen consumată într-un minut.

Exemplu de calculare a metabolismului bazal:

- greutatea medie a animalului 152 g, ceea ce conform tabelului corespunde unei suprafețe corporale de 263 cmp.;

- consumul de oxigen e de 5 cmp în 81 secunde, adică 3,7o cmp într-un minut.

- Temperatura camerei de determinare 24°C, iar presiunea atmosferică 752 mm Hg ceea ce redus la STPD ne dă un factor de corecție de o,9o9.

Consumul de oxigen corectat este :

o,9o9 x 3,7o = 3,36 cmc/minut.

- Valoarea consumului de oxigen/oră:

3,36 x 6o = 2o1,6 cmp O_2/oră

TABEL XXVII

Suprafața corporală la animale mici (după Negoiescu, Petrescu, Cocu) calculată după formula lui Mech:

$$S = K\sqrt[3]{g^2}$$ pentru șobolani și cobai

Greutatea (g)	Suprafața (cmp)		Greutatea (g)	Suprafața (cmp)	
	șobolan	cobai		șobolan	cobai
50	125		230	341	320
60	140		240	350	330
70	157		250	362	340
80	170		260		350
90	185		270		359
100	200	184	280		365
110	210	197	290		372
120	220	208	300		380
130	234	220	310		390
140	248	230	320		400
150	260	340	330		410
160	270	250	340		418
170	280	262	350		428
180	290	271	360		435
190	300	281	370		440
200	312	291	380		450
210	322	301	390		460
220	332	311	400		468

k- pentru șobolan = 9,1
k- pentru cobai = 8,5
g- greutatea în grame a animalului.

- Considerînd coeficientul mediu respirator de 0,82 rezultă că pentru 1 litru de oxigen corespunde 4,8 calorii ceea ce în exemplu dat va fi :

$$4,8 \times 0,2016 = 0,968 \text{ calorii/oră}$$

Raportîndu-se la suprafața animalului :

$$MB = \frac{0,968 \text{ cal/oră}}{0,0263 \text{ cmp}} = 36,8 \text{ cal/mp/oră}$$

Din datele lui N e g o i e s c u, P e t r e s c u și C o c u, rezultă că pentru șobolani valorile normale sînt cuprinse între 39,5 - 42 cal/mp/oră, iar pentru cobai ele variază între 42-45 cal/mp/oră.

b) Dozarea colesterolului total (teoretic scăzut în hipertiroidie, crește în hipotiroidie) este un test destul de mediocru la adult. Dimpotrică apare foarte util la copil pentru a urmări evoluția unei hipotiroidii sub influența tratamentului.

c) Reflexograma Achileiană constă în înregistrarea electrică a răspunsului muscular după lovirea tendonului lui Achile. Durata totală a răspunsului (contracție, apoi decontracție) este cuprinsă normal între 240-360 milisecunde. Scade în hipertiroidie, crește în hipotiroidie. Metoda este simplă,poate fi utilizată și la copil și nu este influențată de diverși factori ce fac dificilă determinarea M.B.

Reflexograma Achileiană se modifică însă în orice afecțiune musculară.

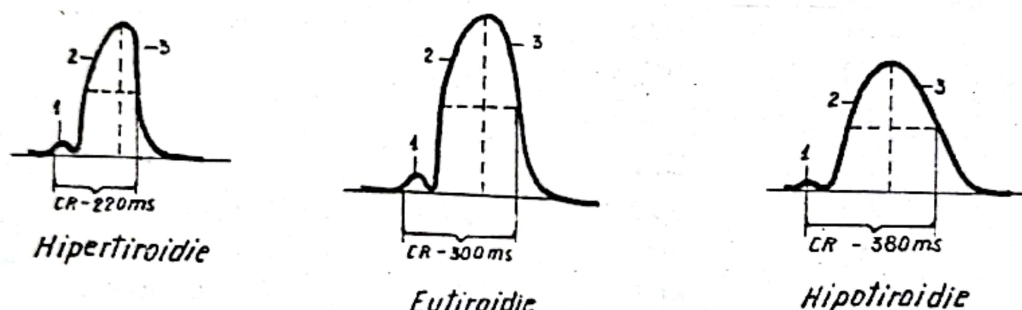


Fig.95 - Reflexograma Achileiană
1- vibrarea piciorului lovit de ciocan.
2- panta ascendentă a contracției musculare
3- panta descendentă a contracției musculare
CR - durata în milisecunde
Viteza de înregistrare - 50 mm/s

2 Studiul metabolismului iodului

Poate oferi date foarte valoroase privind funcția tiroidiană. Se pot determina :

- iodemia totală care la normal variază între 10-20 micrograme la 100 ml plasmă; valorile cresc în hipertiroidie și scad în hipotiroidie;

- iodul proteic (PBI - protein bound iodine) de la nivelul plasmei a cărei valori normale sînt de 4-8 micrograme la 100 ml; crește foarte mult în hipertiroidie și scade pînă la dispariție în hipotiroidie.

- iodocaptarea şi scintigrafia.

Se administrează per os I^{131} în doze de 1o-3o microcurie. Se determină radioactivitatea glandei la 2, 6, 24 şi uneori la 48 ore. Determinarea fixării tiroidiene a I^{131} la un moment dat reprezintă diferenţe dintre iodul fixat de corpul tiroid şi iodul secretat sub forma iodului hormonal. La eutiroidieni retenţia este de 1o-4o % în primele 24 ore. La hipertiroidieni retenţia creşte la 5o - 1oo % în 24 ore; poate fi mai crescută la 6 ore decît la 24 ore. La hipotiroidieni fixarea scade sub 1o % şi poate chiar să lipsească în întregime.

Explorarea unei tumori tiroidiene se face prin scintigrafie.

EXPLORAREA FUNCTIONALA A PARATIROIDELOR

Paratiroidele contribuie la menţinerea homeostaziei prin reglarea metabolismului fosfocalcic.

Constatarea unei hipocalcemii presupune existenţa unei insuficienţe primitive a funcţiei paratiroidiene sau că o hipocalcemie de altă cauză este incomplet compensată de o hipersecreţie paratiroidiană reacţională. Recent s-a evidenţiat şi existenţa unui hormon hipocalcemiant, tirocalcitonina, secretat de glanda tiroidă.

Constatarea unei hipercalcemii presupune existenţa unei hiperfuncţii primitive paratiroidiene dar pot fi şi alte cauze de hipercalcemie cum e de exemplu o osteoliză.

I. Cercetarea metabolismului fosfocalcic poate fi efectuată prin următoarele examene biochimice : calcemia, magnezemia, fosfatemia, calciuria, fosfaturia.

Calciuria poate fi apreciată calitativ prin tehnica testului Sulkovitch şi cantitativ prin dozare chimică.

S-a constatat că între valorile calcemiei şi eliminarea calciului în urină există un anumit paralelism. Datorită filtrului glomerular în urină va apare numai fracţiunea ultrafiltrabilă a calciului. S-a observat că acesta are un anumit prag de eliminare renală care este atins la o calcemie totală de aproximativ 7o mg %o. Sub aceste valori, calciul în urină tinde să scadă pînă la dispariţia sa totală.

In condiţii normale, calciuria în 24 ore este cuprinsă între 1oo şi 2oo mg şi reprezintă aproximativ 1o-15 % din calciul ingerat. Creşte în cursul hipercalcemiilor şi în hiperfuncţia para-

tiroidiană şi scade în cursul hipocalcemiilor.

Testul Sulkovitch - tehnica. Se recoltează urina din 24 ore sau cel puţin cea de noapte, adică eliminarea între orele 20-8 dimineaţa. Este necesar ca înainte cu 1-2 zile înainte de efectuarea probei bolnavul să nu consume lapte sau derivatele sale şi nici preparate de calciu.

Reacţia se bazează pe principiul că în mediul acid calciul eliminat este precipitat sub formă de oxalat de calciu. Proba se efectuează prin adăugarea la 5 ml urină, a 4 picături din soluţia Sulkovitch care se compune din :

- acid oxalic 2,5 g
- oxalat de amoniu 2,5 g
- acid acetic glacial 5,0 g
- apă distilată ad.150 g

Rezultate:-lipsa precipitatului (nici o tulburare) = calciurie redusă sau chiar nulă; calcemia foarte scăzută (sub 7-8 mg %) aproape de pragul de eliminare renal (insuficienţă paratiroidiană);

- precipitat de densitate medie (tulburare uşoară) = calciurie medie; calcemia normală;

- precipitat foarte abundent (tulburare intensă lactescentă) = hipercalciurie; specific pentru hipercalcemia. (E necesară fierberea probei pentru a vedea dacă tulburarea nu se datoreşte uraţilor sau albuminei).

Explorarea excitabilităţii neuromusculare

Poate fi efectuată prin urmărirea de semne clinice sau prin examene electrice. Sînt utile în special în cazurile de hipofuncţie paratiroidiană.

1. Probe clinice

a) Semnul Chvostek. Se pune în evidenţă prin percuţia trunchiului nervului facial în dreptul punctului de emergenţă (Foramen-styloideum), sau imediat în faţa articulaţiei temporo-mandibulare.

Prezintă mai multe grade:

Gradul I. Se observă o contracţie rapidă şi marcată a celor trei zone musculare inervate de nervul facial (orală, nazală şi facială). Este singurul semn care poate fi considerat patognomonic.

Gradul II. Se observă o contracţie limitată la regiunea oro-nazală; are o semnificaţie limitată.

Gradul III. Se constată numai contracţia buzei superioare ceea ce poate fi observat şi la persoanele cu o mare labilitate vegetativă.

b) Semnul T r o u s s e a u. Cu ajutorul aparatului de tensiune fixat la braţ se exercită o presiune superioară tensiunii arteriale sistolice (dispare pulsul radial) timp de 4 minute. Proba este pozitivă cînd apare o contracţie tetaniformă a musculaturii carpiene cu poziţia tipică de " mînă de mamoş". Contracţii tetaniforme se pot produce şi prin acelaşi procedeu şi la nivelul musculaturii gambei şi a piciorului. Dacă totuşi proba este negativă deşi se presupune o tetanie latentă aceasta se poate repeta în condiţiile unei prealabile hiperventilaţii forţate (55-6o respiraţii/minut) sau a administrării cu 1-2 ore înainte de probă a 1o-2o g bicarbonat de sodiu.

In caz de tetanie, apare după 1-2 minute o contracţie musculară a membrului comprimat anterior. Uneori reacţia tetanică declanşată este foarte intensă şi nu lipsită de pericole. Se recomandă să fie pregătită întotdeauna o soluţie de calciu 2o % pentru injecţie intravenoasă.

Tulburările provocate de hiperventilaţie pot retroceda foarte rapid, dacă bolnavul îşi reţine cît mai mult respiraţia.

Examenele electrice

a) Proba stimulării galvanice. S-a constatat că în hipoparatiroidie există o hiperexcitabilitate neuromusculară ceea ce face ca pragul de excitabilitate galvanică să fie scăzut. Dacă în mod normal se obţine o contracţie musculară utilizînd un curent de închidere la polul negativ de 2,5 miliamperi - sau mai mare - în tetanie sau spasmofilie contracţia se produce cu un curent mai mic de 1 miliamper (semnul lui E r b).

In hiperparatiroidie se constată dimpotrivă o scădere a excitabilităţii neuromusculare.

Această metodă de explorare s-a dovedit insuficientă şi actualmente se determină pe lîngă intensitate şi timpul necesar unui curent pentru a fi eficient.

b) Determinarea cronaxiei. Se efectuează cu ajutorul unui cronaximetru, după instrucţiunile anexate aparatului.

Cronaxia este timpul minim necesar pentru a provoca o contracţie musculară; se exprimă în miimi de secundă (ms) şi în mod normal nu este mai mare de o,77 ms la nici un muşchi.

In caz de tetanie latentă se constată o creştere importantă a cronaxiei, a cărei valori sînt de peste o,9 ms pînă la 3,5 ms. Creşterea cronaxiei este la rîndul ei legată de scăderea reobazei.

Aceste modificări sînt îndeosebi mai evidente la muşchii interosoşi ai mîinii. Cronaxia mai este crescută în nefrită şi în uremie.

In hiperfuncţia paratiroidiană, cronaxia este mult scăzută atît pentru muşchi cît şi pentru nervi.

In cursul hipoparatiroidismului mai pot fi efectuate şi alte explorări electrice. Dintre acestea se pot aminti ecg, eeg, şi mai ales electromiografia.

Trebuie însă de reţinut că toate modificările descrise ţin de hiperexcitabilitate neuromusculară şi de sindromul tetanic în general, indiferent de etiologia sa. Rezultă deci că ele nu sînt specifice numai tulburărilor paratiroidiene.

EXPLORAREA FUNCTIONALA A GLANDELOR SUPRARENALE

Explorarea funcţională a glandelor suprarenale (SR) a devenit o necesitate curentă, fiind practicată în majoritatea clinicilor indiferent de specialitatea lor.

Suprarenala reuneşte două organe endocrine care sînt distincte din punct de vedere embriologic, morfologic şi funcţional.

In interiorul glandei se găseşte medulara suprarenală cromafină. Celulele cromafine (feocrome) asemănătoare celor din medulară se găsesc răspîndite în tot organismul reprezentînd aşa numitul sistem adrenalinic. In exterior se află corticala suprarenală care reprezintă aproximativ 8o % din întreaga glandă. Este bogată în lipoide şi vitamină C şi prezintă trei zone diferite : glomerulară, fasciculată şi reticulată.

Medulara suprarenală

Hormonii produşi de medulosuprarenală, sînt noradrenalina şi adrenalina, care mai sînt denumiţi şi catecolamine.

Pentru explorarea medulosuprarenalei se poate face dozarea catecolaminelor în sînge sau urină. In mod normal plasma conţine

0-0,04 gama % adrenalină şi aproximativ 0,45 gama % noradrenalină. In urină în timp de 24 ore se pot găsi 20-80 gama catecolamine din care aproximativ 80-90 % noradrenalină. In feocromocitom excreţia urinară de catecolamine creşte foarte mult putînd atinge valori cuprinse între 200 şi 1000 gama în 24 ore.

In diagnosticul feocromocitomului (caracterizat prin hiperfuncţia medulosuprarenalei) se pot folosi :

- probe de provocare a hipertensiunii (prin histamină sau masaj a regiunii suprarenalelor) uneori foarte periculoase prin crizele grave de hipertensiune declanşate ;

- probe de provocare a hipotensiunii cu dibenamină, benzodioxan şi cel mai adesea cu regitină.

Testul cu regitină se efectuează în repaus complet subiectul fiind în decubit dorsal şi perfect relaxat. După ce în prealabil s-a măsurat de mai multe ori tensiunea arterială se injectează intramuscular sau intravenos în 5-10 secunde 5 mg regitină. Se măsoară tensiunea arterială din minut în minut în primele 10 minute şi apoi în continuare din 5 în 5 minute. In feocromocitom se observă o scădere tensională bruscă, accentuată şi care se poate menţine 20-40 minute. Scăderea tensională trebuie să fie de cel puţin 35 mm Hg pentru tensiunea arterială sistolică şi de 25 mm Hg pentru tensiunea arterială diastolică. Căderea tensională este maximă la 2' după administrarea intravenoasă şi la 20' după administrarea intramusculară.

La normotensivi sau hipertensiunile de alte origini nu se observă modificări ale tensiunii arteriale sau în tot cazul foarte discrete.

Sînt însă şi situaţii care se pretează la erori. De exemplu în cazul hipertensiunii asociată cu uremie, administrarea retiginei poate provoca o scădere accentuată a tensiunii arteriale.

Deşi după Sack şi Koll rezultate pozitive pot apărea în aproximativ 15-20 % din cazuri; testul, prin inocuitatea şi uşurinţa sa, mai ales ca probă de investigaţie, nu-şi pierde cu nimic din valoare.

Corticosuprarenala (CSR)

Secreţia CSR se află sub dependenţa stimulantă a neurose-

creției hipotalamice (CRF) care realizează efectul prin intermediul corticostimulinei (ACTH), hormon eliberat de hipofiza anterioară. In special este stimulată zona fasciculată și formarea glicocorticoizilor. Rezultă astfel că tulburările corticosuprarenale (hipo- sau hipercorticism) pot fi primitive, prin deficiența inițială a glandei sau pot fi secundare, de origine hipotalamo-hipofizară.

CSR secretă numeroși compuși steroizi (izolați peste 4o pînă în prezent) care în raport cu acțiunea lor se pot subdivide în trei mari tipuri de hormoni:

- mineralocorticoizi - (aldosteron și dezoxicorticosteron) rețin sodiu și elimină potasiu;
- glicocorticoizi - (corticosteron, hidrocortizon și cortizon) influențează metabolismul proteino-glucidic (cresc glicemia și glicogenul hepatic-neoglucogeneză prin catabolism proteic); acțiunile minerale sînt mai reduse (rețin sodiu și elimină potasiu). Se elimină în urină în special sub formă de 17-OH;
- androgeni (androsteronul, dehidroandrosteronul, izoandrosteronul) și estrogeni (estrogeni, progesteron). Se elimină în urină sub formă de 17-CS.

Sindroamele hipo sau hipercorticosuprarenale pot realiza tulburări interesînd toate grupele de hormoni sau numai unele din acestea. In cadrul sindroamelor disociate se pot întîlni hiperfuncții care interesează îndeosebi glicocorticoizii (sindroame suprareno-metabolice), mineralocorticoizii (sindromul Conn) sau hormonii sexuali (sindroame suprareno genitale).

Există numeroase metode de investigare a capacităților funcționale ale corticosuprarenalei. Se poate astfel urmări echilibrul metabolismelor controlate de corticosuprarenale (metabolismul glucidic, metabolismul apei și electroliților). Se poate cerceta nivelul sanguin al secreției glandulare sau determina eliminarea urinară a metaboliților hormonilor corticosuprarenali.

Foarte importante pentru stabilirea gradului de insuficiență corticosuprarenală sînt probele de solicitare, care, efectuate dinamic, oferă o imagine mai reală asupra rezervelor funcționale ale glandei.

Dintre probele de explorare a insuficienței corticosuprarenale ce pot fi utilizate cu ușurință amintim testul de încărcare

hidrică după R o b i n s o n, K e p l e r şi P o w a r şi testul Thorn.

Testul Thorn

Se bazează pe propunerea lui G.W. Thorn (1948) de a studia capacitatea funcţională a corticosuprarenalei faţă de stimulina corticotropă hipofizară (ACTH). Reactivitatea corticosuprarenală se poate aprecia urmărind mai mulţi parametri:

a) Modificarea numărului de eozinofile circulante cunoscînd că sub influenţa glicocorticoizilor se produce o marcată eozinopenie. Normal scăderea trebuie să fie de cel puţin 5o % faţă de cifra iniţială. Faptul că variaţiile spontane ale eozinofilelor sînt foarte mari, a determinat ca folosirea testului să fie mai redusă.

b) Se preferă mai curînd determinările directe fie cortizolemia, fie eliminările urinare a metaboliţilor hormonilor corticosteroizi (17-OH, 17 CS) ce se produc după administrarea de ACTH.

La subiectul normal valorile medii a eliminărilor urinare în 24 ore sînt :

- 17-hidroxycorticoizii - 17 OH (metoda Porter-Silber) sînt reprezentaţi de cortizol, cortizon, 11-dezoxicortizol şi metaboliţii lor : - 5 ± 1 mg la bărbat şi 4 ± 1 mg la femeie;
- 17-cetosteroizi - 17 CS - reprezintă o parte din metaboliţii glicocorticoizilor şi din metaboliţii tuturor androgenilor, indiferent de origine suprarenaliană sau gonadică;

13 ± 3 mg la bărbat şi
1o ± 2 mg la femeie

Faţă de propunerea iniţială a autorului există astăzi numeroase variante de execuţie a probei Thorn care privesc modul de administrare a substanţei (intramuscular, intravenos) şi a timpului de urmărire a modificărilor produse.

Folosirea ACTH-ului impune obligator testarea prealabilă a sensibilităţii individuale prin injectarea intradermică a o,l ml din soluţia de ACTH, deoarece există pericolul de şoc alergic.

1. Proba de 4 ore. Subiectul se află nemîncat şi în repaus la pat din ziua premergătoare efectuării probei, de la ora 2o şi pînă la terminarea probei. La ora 8 se recoltează sînge pentru numărarea eozinofilelor şi apoi se injectează intramuscular 25 mg ACTH. După 3 şi 4 ore se recoltează din nou sînge pentru numărarea

eozinofilelor. In mod normal la 4 ore după injectarea ACTH-ului, scăderea eozinofilelor atinge peste 50 % din valoarea inițială (test Thorn pozitiv). Uneori însă eozinofilele marchează nivelul lor cel mai scăzut chiar la 3 ore după injecție, iar la 4 ore se remarcă deja o tendință netă de creștere.

Dacă eozinopenia este mai mică de 50 %, este foarte probabilă existența unei insuficiențe corticosuprarenale primare. Dar un test Thorn negativ în cursul acestei probe se poate întîlni și în cazul unei insuficiențe a lobului anterior al hipofizei cu insuficiență corticosuprarenală secundară, care nu a putut fi corectată de o singură injecție de ACTH.

2. Perfuzia intravenoasă a 25 mg ACTH în 8 ore, timp de 2-3 zile consecutiv; dozarea metaboliților hormonali în urină în ziua premergătoare perfuziei și în ultima zi a acesteia; normal 17 OH cresc cu 300 % și 17 CS cresc cu 200 %.

3. Injecția intramusculară dimineața și seara timp de 2 zile, a 40 u ACTH-retard; metaboliții hormonali urinari cresc ca în proba precedentă.

Rezultate patologice

In insuficiențele corticosuprarenale, testul Thorn ne ajută a diferenția insuficiențele de origine hipofizară, cînd răspunsul este normal și insuficiențele de origine periferică cînd eliminările urinare ale 17 OH și 17 CS nu se modifică.

In efectuarea și interpretarea acestei probe mai trebuie reținute următoarele :

- In cazurile evidente de insuficiență corticosuprarenală cum este de exemplu boala Addison, efectuarea probei în special cu ACTH retard sau în perfuzie intravenoasă poate fi extrem de periculoasă deoarece rezervele funcționale ale glandei fiind foarte reduse se poate produce ușor epuizarea ei cu instalarea unei insuficiențe corticosuprarenale acute. In aceste cazuri e bine ca diagnosticul clinic să fie completat prin alte examene biologice (glicemie, electroliți, hematocrit etc.).

- Trebuie de asemeni să menționăm că pentru producerea unei eosinopenii e necesară și o normo sau hiperfuncție tiroidiană. In hipotiroidie cortexul suprarenal deși reacționează normal la sti-

mularea prin ACTH, hormonii secretaţi nu mai exercită periferic acelaşi efect iar scăderea eozinofilelor nu se mai produce. S-a vorbit în acest caz de o aşa numită "insuficienţă corticosuprarenală terţiară" care bineînţeles este falsă. In aceste cazuri se recomandă repetarea probei după un tratament corespunzător al hipotiroidiei.

In hiperfuncţia corticosuprarenală rezultatele obţinute diferă după tipul leziunii cauzale:

- în hipercorticismul "metabolic" prin hiperplazie (boala C u s h i n g) administrarea ACTH-ului determină o creştere marcată a eliminării hormonilor glicocorticoizi sub forma 17-OH (P o r - t e r şi S i l b e r) care pot depăşi cu 300 % nivelul iniţial; o creştere inconstantă şi foarte redusă a 17-CS ;

- în hipercorticismul "metabolic" provocat de o tumoră malignă administrarea de ACTH nu modifică nivelul deja crescut al eliminărilor urinare ale metaboliţilor hormonilor corticosuprarenali. Se remarcă deci o independenţă a secreţiei corticosuprarenalei faţă de ACTH care se observă şi în alte forme de tumori maligne ale acestor glande (de exemplu cancerul virilizant) ;

- în hipercorticismul "virilizant" congenital (boala W i l - k i n s) prin hiperplazie, administrarea ACTH-ului determină o creştere urinară a 17-CS în timp ce eliminarea 17 OH nu se modifică.

<u>Tehnica numărării eozinofilelor</u>

Se recoltează 2-5 ml sînge într-o eprubetă pe un anticoagulant cristalizat, obţinut prin evaporarea la termostat a 0,2-0,5 ml din următoarea soluţie:

- oxalat de amoniu	1,2 g;
- oxalat de potasiu	0,8 g;
- apă distilată	100 ml.

Se recomandă ca numărătoarea eozinofilelor să se facă cît mai rapid după recoltarea sîngelui.

Pentru evidenţierea eozinofilelor şi ca lichid de diluţie se foloseşte o soluţie de eozină- acetonă preparată astfel:

- sol.apoasă eozină 2%	2,5 ml;
- acetonă	2,5 ml
- apă distilată	45 ml

Această soluţie trebuie păstrată la rece şi filtrată înain-

te de fiecare întrebuințare (pentru a îndepărta posibilitatea simulării granulațiilor) și nu poate fi folosită mai mult de două săptămîni. Ea lizează hematiile, iar eozinofilele cu granulațiile lor roșii-cărămizii strălucitoare se disting foarte net pe fondul colorat în roz; celelalte leucocite se văd doar ca niște umbre.

Sîngele se diluează cu această soluție în pipete de elemente albe în proporție de 1/1o. Se aspiră sînge în pipetă pînă la diviziunea 1, iar soluția de eozină pînă la diviziunea 11. Amestecul sîngelui cu soluția colorantă se face cu atenție prin ușoara răsturnare a pipetei de 2o-3o de ori. O agitare puternică provoacă distrugerea eozinofilelor și împiedică o numărătoare corectă.

După un repaus de maximum 3o', se aruncă primele două picături, cea de a treia punîndu-se pe lama de numărat.

Se recomandă ca numărătoarea să se facă pe lama N a g e o t t e sau F u c h s - R o s e n t h a l , dar se poate face și pe B ü r k e r sau B ü r k e r - T ü r k . In toate cazurile trebuie ținut cont de caracteristicile celulei la efectuarea calculelor.

Pe lama Fuchs-Rosenthal cînd se numără întreaga celulă, calculul e următorul:

$$\text{Nr.eozinofile/mmc} = \frac{\text{eozinofile numărate x 1o (diluție)}}{\text{3,2 (volumul celulei)}}$$

In cazul lamei Bürker cînd se numără toate cele 9 pătrate (de 1 mmp) calculul e următorul :

$$\text{Nr.eozinofile/mmc} = \frac{\text{eozinofile numărate x 1o (dil)x 1o înălț.camerei}}{\text{9 (suprafața în mmp)}}$$

E bine să se facă din același sînge două determinări și să se stabilească o cifră medie.

Trebuie să menționăm că și în condiții normale numărul bazal - obișnuit - al eozinofilelor suferă variații spontane foarte mari, ceea ce desigur poate constitui o sursă de eroare în interpretarea probei. Se consideră că pentru a putea fi luată în considerație eozinopenia la 4 ore, e necesar ca cifra inițială găsită să fie cel puțin 1oo și nu să depășească 6oo eozinofile/mmc.

EXPLORAREA FUNCTIEI OVARIENE

Se bazează pe dozări hormonale - ale estrogenilor și ale

metaboliţilor progesteronei - ce se efectuează în laboratoare specializate şi care sînt cele mai precise - şi pe modificările ciclice pe care le suferă aparatul genital feminin. Foarte utile în practică s-au dovedit studiul curbei termice şi examenul frotiului citovaginal în cursul unui ciclu menstrual.

Examenul temperaturii bazale

Permite stabilirea datei evoluţiei precum şi eventualitatea unei sarcini. In condiţii normale temperatura bazală, rectală, de dimineaţă se află în primele 14-15 zile de la începutul menstruaţiei sub 37°C. La jumătatea ciclului imediat după ovulaţie (odată cu începutul fazei corpului galben) curba termică depăşeşte brusc nivelul de pînă atunci şi rămîne ridicată pînă la 1-2 zile înainte de menstruaţie. Odată cu apariţia acesteia, temperatura coboară din nou.

In cazul în care s-a produs fecundaţia, temperatura se menţine crescută în toată perioada corespunzătoare menstruaţiei care lipseşte. Aceasta se datoreşte persistenţei secreţiei progesteronice de către corpul galben de graviditate.

Măsurarea temperaturii, trebuie efectuată timp de 5 minute dimineaţa în pat, imediat după trezire şi după un somn odihnitor. Se preferă luarea temperaturii rectale; este necesar un termometru de precizie.

Examenul citovaginal la femeie

Se bazează pe modificările pe care epiteliul vaginal le suferă în cursul ciclului menstrual sub influenţa secreţiei hormonale a ovarului.

Metoda de lucru

- Recomandări : cu 48-72 ore înainte se interzice raportul sexual şi irigaţiile sau aplicaţiile medicamentoase vaginale.

- Recoltare : materialul de examinat se recoltează cu ajutorul unei spatule de lemn sterile, de la nivelul pliurilor fundului de sac vaginal lateral, sub speculumului vaginal sau a valvelor. Lichidul obţinut se întinde în frotiu subţire cu o lamă rodată sau după o prealabilă omogenizare cu o picătură de ser fiziologic. Se usucă la temperatura camerei şi se fixează prin căldură (în termostat la 37°) sau cu un fixator (alcool 56° şi eter în

părţi egale),

- coloraţia se face tricromic (Institutul de Endocrinologie Bucureşti) ;

- frotiurile se fixează la aer ;

- colorare 1o' în hemalaun M a y e r sau g l i c k e n a l a u n C a r a z z i ;

- spălare de mai multe ori cu apă de robinet;

- colorare 5' cu fucsină acidă 1 % în apă distilată, la care se adaugă o,5 % acid fosfotungstic;

- spălare cu apă distilată în două băi;

- colorare 1o' cu soluţie verde lumină, a cărei formulă este:

verde lumină	1,5 g
acid fosfomolibdenic	o,5 g
apă distilată	1oo,o g

- spălare în apă distilată în două băi ;

- examinare directă după uscare în aer, sau după ce se trece în alcool absolut se clarifică în benzen, xilen sau toluen, timp de 5-1o' şi se montează în balsam de Canada.

Rezultate. Nucleii se colorează în brun-cafeniu, celulele oxifile în roşu, iar cele bazofile în verde.

Factori de eroare :

-Recoltarea defectuoasă a exudatului vaginal (din fundul de sac vaginal posterior unde exudatul e amestecat cu glere cervicale; recoltare prin raclare a mucoasei cu antrenarea unor celule din straturile profunde sau intermediare ale mucoasei).

- Colorarea după 48 de ore de la recoltare. In general nu trebuie să depăşească 24 ore.

- Infecţiile şi infestaţiile cu Trichomonas vaginalis, Candida, Hemophilus vaginalis, etc. modifică evident aspectul frotiului, interpretarea fiind imposibilă. E necesar tratamentul prealabil al infecţiilor.

Interpretare

In timpul unui ciclu menstrual aspectul frotiului vaginal diferă după perioada în care se face examenul. Astfel secreţia estrogenică determină creşterea numărului de celule izolate acido-

file (indicele acidofil crescut) precum și creșterea numărului de celule cu nucleu picnotic (creșterea indicelui cariopicnotic). Secreția progesteronică determină plicaturile celulare și o descuamare în placarde.

In mod normal în cursul unui ciclu menstrual se găsesc succesiv următoarele aspecte :

- în faza imediat postmenstruală, celulele bazofile cu nuclei mici și mari; celulele acidofile sînt reduse, aproximativ 20 %;

- în faza preovulatorie crește numărul de celule acidofile, procentajul lor ajungînd pînă la 40-50 %. Celulele sînt toate de tip superficial cu contur clar și cu nucleu picnotic;

- în faza ovulatorie celulele acidofile ating maximul (60-80 %) iar indicele cariopicnotic e de asemeni foarte crescut; frotiul are un aspect curat prin dispariția mucusului și a leucocitelor;

- în faza postovulatorie crește numărul celulelor cu marginile plicaturate, scade proporția celulelor acidofile, reapar mucusul și leucocitele;

- în faza imediat premenstruală crește procentajul celulelor bazofile cu marginile plicaturate și descuamarea în placarde.

In mod curent examenul frotiului citovaginal se face în a 7-a zi, a 14-a zi și a 21-a zi a ciclului menstrual, cînd în condiții normale se obține aproximativ următoarea formulă.

	a 7-a zi	a 14-a	a 21-a	a 28-a
Indice acidofil (I.A.)	20 %	50 %	35 %	20 %
Indice cariopicnotic (I.C.)	30 %	80 %	50 %	20 %
			plicaturi celulare, placarde celulare	

In hiperestrogenie crește valoarea celor doi indici (acidofil și cariopicnotic) care se caracterizează și printr-o apari-

ţie mai precoce şi mai de durată.

In hipoestrogenie valoarea celor doi indici este apreciabil scăzută.

In menopauză se observă dispariţia progresivă a variaţiilor clinice ale celor doi indici, cu scăderea lor pînă aproape de zero. Frotiul este în general format din celule rotunde mici, cu reacţie bazofilă (celule parabazale).

In multe cazuri este util ca examenele citovaginale să se efectueze din două în două zile şi în cursul mai multor cicluri menstruale, pentru obţinerea de date cît mai concludente.

Frotiul citovaginal la animale (şobolani, şoarece)

Durata ciclului este variată şi durează 7-8 zile. Se distinģ 4 faze :

1. Diestru (perioada de repaus) : pe frotiu se observă rare celule epiteliale, polinucleare.

2. Proestru: numeroase celule epiteliale nucleate, dispariţia leucocitelor.

3. Estru : (perioada foliculară): celulele epiteliale se cheratinizează, predomină celulele nucleate grupate.

4. Metestru (faza corpului galben) - dispariţia celulelor cheratinizate, reapariţia leucocitelor.

Pentru colorarea frotiurilor de la animale se poate face şi o coloraţie monocromatică (albastru metilen 1 % sau violet de metil 1 % sau violet de genţiană 1 % etc.).

Diagnosticul sarcinii. Se poate face prin mijloace imunologice sau prin metode biologice.

Testele biologice de sarcină se bazează pe punerea în evidenţă a gonadotrofinei corionice. Acest hormon apare precoce în cantităţi mari la femeile gravide, în sarcinile patologice, unele tumori etc.

Cele mai rapide şi mai des utilizate sînt reacţiile pe batraciene. In ţara noastră se utilizează reacţia Galli-Mainini.

Reacţia Galli-Mainini

Principiu. Reacţia se bazează pe proprietatea gonadotrofinei corionice de a provoca eliminarea de spermatozoizi la broscoi.

Metoda de lucru. Se utilizează batracieni adulţi masculi (specia Rana viridans, Rana esculenta sau Rana temporaris) care sînt ţinute în bazine speciale sau borcane cu fundul întins, la semiîntuneric şi răcoare (cu apă schimbată zilnic).

Pentru fiecare reacţie se folosesc trei broscoi.

In prealabil se controlează urina acestora, recoltată cu o pipetă Pasteur şi examinată la microscop între lamă şi lamelă cu obiectiv 3 şi 6 (ea nu trebuie să conţină spermatozoizi).

Pentru ca urina femeilor să fie mai concentrată în gonadotrofină corionică, acestea vor fi sfătuite să consume lichide cît mai puţine în ultimele 24 de ore.
Nu este neapărat necesar să se recolteze prima urină de dimineaţă.

Urina se filtrează şi o cantitate de 6-1o ml se injectează în sacul limfatic dorsal. Broscoii se ţin într-un borcan etichetat, la întuneric, în linişte şi la temperatura camerii.

După 2 ore se recoltează urina broscoilor şi se examinează între lamă şi lamelă.

Prezenţa de spermatozoizi la cel puţin un broscoi indică o reacţie pozitivă. In caz că nu se găsesc spermatozoizi la două ore, urinile vor fi controlate la 4 şi 6 ore, putînd apare reacţii pozitive tardive.

Reacţia se pozitivează atunci cînd urina conţine între 2ooo-3ooo U.I. gonadotrofină corionică.

Condiţii de lucru. Femeile să nu fi luat nici un fel de medicamente în ultimile 48 de ore şi preparate de tip clorpromazină (largactil, plegomazin) în ultimile 4-7 zile.

Urina se recoltează în sticle sau vase perfect curate; nu trebuie să conţină sînge sau alte produse.

Se folosesc broscoi care nu au mai fost utilizaţi pentru aceeaşi reacţie în ultimile 45-6o de zile.

Precocitatea reacţiei. Reacţia devine pozitivă după o întîrziere a ciclului menstrual de 8-2o zile.

După îndepărtarea unei sarcini prin avort spontan sau terapeutic sau după naştere, reacţia se negativează după 3-7 zile.

EXPLORAREA FUNCTIEI TESTICULARE

Testicolul, format din punct de vedere histologic din tubii

seminiferi cu celule Sertoli şi din celule interstiţiale L e y d i g aflate în ţesutul conjunctiv interstiţial, îndeplineşte două funcţii principale :

- funcţia de formare şi excreţie a spermatozoizilor;
- funcţia de secreţie a hormonului masculin.

Intre aceste două funcţii există o strînsă interdependenţă, ambele fiind supuse unui mecanism reglator superior neurohipofizar. Hipofiza anterioară controlează activitatea testicolului prin intermediul a doi hormoni gonadotropi : hormonul foliculostimulant (FSH) şi hormonul stimulator al celulelor interstiţiale (ICSH) sau (LH) secretat sub influenţa unui factor de descărcare hipotalamică. La rîndul său hormonul androgen,testosteronul,frenează producerea gonadostimulinelor hipofizare. Aceasta face ca în cazul unei supradozări,testosteronul să inhibe şi spermatogeneza.

Pentru diagnosticul funcţional trebuie deci să diferenţiem tulburarea primitivă testiculară de cea secundară, provocată de o dereglare a sistemului central de comandă,hipotalamo-hipofizar. In acest ultim caz apar însă şi alte tulburări endocrine.

In acest sens probele de explorare vor trebui să se adreseze :

- <u>funcţiei spermatogenice prin</u>:
- biopsie şi examen histologic al testicolului (examen rezervat serviciilor de specialitate);
- examenul spermei ;
- <u>funcţiei androgenice prin</u> :
- dozarea 17-cetosteroizilor ;
- <u>sistemul superior de reglare prin</u>:
- dozarea gonadostimulinelor (în practică FHS);
- radiografia craniului şi a şeii turceşti;
- explorări neurologice.

Capitolul XVI

FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Scopul lucrării: prezentarea de modele experimentale şi a unor tehnici de investigare a S.N.C.

A. Modele experimentale

1. Meningita acută. Se introduc la cîine prin puncţie suboccipitală 3-5 ml suspensie microbiană dintr-o cultură de bacil Koch, unui alt cîine i se introduc în acelaşi mod 3-5 ml suspensie dintr-o cultură de meningococ.

După 5-7 zile se efectuează din nou o puncţie occipitală pentru extragerea lichidului. Inainte de extragerea lichidului se conectează la ac manometrul Claude pentru măsurarea tensiunii.

Rezultate şi interpretare. In afară de tulburările clinice, apar importante modificări în compoziţia lichidului cefalorahidian. Presiunea lichidului este crescută la ambii cîini. Lichidul apare opalescent sau tulbure în meningita meningococică; este limpede sau opalescent în meningita tbc. Elementele celulare cresc foarte mult; în cazul meningitei tuberculoase predomină limfocitele, iar la animalul cu meningita meningococică predomină neutrofilele.

Examenul chimic va evidenţia la ambele animale: creşterea albuminei (reacţiile N o n e - A p p e l t şi P a n d y intens pozitive, determinările cantitative arată valori ce depăşesc 100 mg %); scăderea glucozei (sub 10 mg %) şi a clorurilor (sub 600 mg).

Meningita bacteriană se caracterizează prin apariţia unui exsudat în spaţiul lichidului cefalorahidian. Creşterea numărului de celule are loc mai ales pe seama celor provenite din sînge (neutrofile, limfocite). Proteinele provin din serul sanguin cu predominenţa din capilarele spaţiului subarahnoidian.

2. Hiper şi hipotensiunea lichidului cefalorahidian

Tehnica. Se va injecta intravenos la un cîine, destul de rapid, 200 ml soluţie izotonică ClNa (9 g ‰). Imediat după aceasta se va face o puncţie lombară pentru urmărirea presiunii lichidului cefalorahidian.

Se constata o creștere a presiunii lichidului cefalorahidian care se explică prin trecerea soluției de clorură de sodiu la nivelul creierului.

La alt câine se va injecta o soluție hipertonică de glucoză (33 g %).

Se va obține o scădere a tensiunii lichidului cefalorahidian. Fenomenul se explică prin aceea că lichidul cefalorahidian este atras în curentul circulator de presiunea osmotică crescută a sîngelui din substanța cerebrală, spațiile vasculare etc.

B. Tehnici de investigare

I. Explorarea lichidului cefalorahidian - LCR

Examenul lichidului cefalorahidian prezintă un interes deosebit pentru diagnosticul unor afecțiuni inflamatorii, tumorale sau traumatice meningo-cerebrale.

LCR-ul este un produs de secreție al plexurilor coroide și al capilarelor piemater, care circulă în două compartimente ce comunică între ele: central (ventriculi) și periferic (spațiul subarahnoidian al creerului și măduvei spinării). Rezorbția lichidului cefalorahidian are loc la nivelul vilozităților arahnoidiene și granulațiile lui Pachioni, dar și în spațiile periradiculare și perineuronale spinale și craniene prin osmoză, factorul principal ținînd de presiunea hidrostatică.

Funcția LCR-ului este în parte mecanică, de susținere și protecție a creierului(care plutește în LCR) și a măduvei. LCR ajută la păstrarea constantă a presiunii intracraniene.

LCR are rol și în eliminarea produșilor de metabolism ai creierului și ai celor rezultați din leziuni neuronale. Este de asemeni și un mediu de transfer al unor substanțe din sînge, spre parenchimul cerebral și invers.

Homeostazia este realizată de acțiunea concomitentă a mai multor factori (secreție, circulație, reabsorbție, barieră hematoencefalică) fiecare în parte putîndu-i modifica compoziția chimică.

<u>Puncția rahidiană</u>, (lombară sau suboccipitala) se indică în 3 cazuri:

1. In scop diagnostic pentru recoltarea LCR sau injectarea unor substanțe necesare mielografiei sau encefalografiei.

2. Terapeutic, pentru introducerea unor antibiotice sau seruri specifice, cît și pentru decompresiunea în cazul traumatismelor craniene.

3. Anestezie loco-generală, pentru introducerea unor substanțe anestezice la diferite etaje ale sistemului nervos.

Puncția ventriculară, la adult, este rezervată neurochirurgului. La sugari, fontanelele fiind deschise puncția ventriculilor cerebrali este un act de mică chirurgie.

Materiale necesare puncției ...ce de puncție rahidiană sterile și uscate de mărimi adecvate locului puncției, seringi, tinctură de iod, manometru Claude pentru măsurarea presiunii, eprubete curate și unele sterile, medicamente analeptice pentru combaterea unor eventuale accidente.

Tehnica puncției : bolnavul este adus la marginea patului, cu spatele către medic, ghemuit cu genunchii ridicați spre gură, capul aplecat înainte, spatele încovoiat în formă de arc (poziție spate de pisică). Incurbarea accentuată a coloanei vertebrale are ca scop îndepărtarea cît mai marcată a apofizelor spinoase, creind astfel spații cît mai largi prin care se va pătrunde cu acul în spațiul subarahnoidian.

In principiu, puncția rahidiană se face exact pe linia mediană sau lateral la 1,5-2 cm, în acest caz acul fiind îndreptat oblic spre linia mediană. Străpungerea ligamentelor dă o senzație asemănătoare străbaterii cu acul a unei lame de cauciuc. Pătrunderea în spațiul subarahnoidian este urmată de scurgerea LCR, aceasta avînd loc spontan deoarece normal lichidul se găsește sub presiune pozitivă.

Examenul LCR comportă: examenul presiunii, ex.macroscopic, examenul microscopic, chimic și bacteriologic.

1.Presiunea LCR, se măsoară cu manometrul Claude și variază în mod normal cu poziția bolnavului, nivelul puncției și cantitatea sa. In poziția culcată la adult este 6-20 cm apă, iar la copii 5-10 cm apă. Presiunea crește cu 4-5 cm apă, în tuse, efort paralel cu creșterea presiunii intratoracice, care duce la îngreuierea scurgerii venoase și consecutiv la creșterea presiunii intracraniene.

In condiţii patologice presiunea LCR prezintă variaţii importante. Astfel, presiunea LCR creşte în hipertensiunea intracraniană întîlnită în tumori, abcese, encefalită, afecţiuni meningeale inflamatorii, hidrocefalie. Sindromul de hipotensiune a LCR apare după traumatisme craniene sau puncţii lombare repetate.

Modificarea presiunii LCR este provocată de variaţiile de volum ale sîngelui circulant. Astfel sîngerările masive duc la scăderea presiunii, pe cînd introducerea intravenoasă relativ rapid a 5-800 ml soluţie izotonica provoaca creştere de presiune. Introducerea de soluţii hipertonice-glucoză 40 %, sulfat de magneziu 15-25 %, duc la scăderea masei encefalice prin absorbţia apei din ţesutul cerebral şi secundar la scăderea presiunii.

Variaţiile presiunii LCR ridică şi probleme permeabilităţii spaţiilor de circulare care este evidenţiata prin modificarea presiunii venoase intracraniene. Compresiunea jugularelor timp de 6-8 secunde - proba Queckenstedt-Stookey - duce în condiţii normale la dublarea presiunii LCR. Imediat ce compresiunea încetează, presiunea revine la valoarea iniţială. In hipotensiunea arterială presiunea LCR este scăzută prin hipotensiunea venoasă. In hipertensiunea arterială necomplicată valorile presiunii nu cresc, dar atunci cînd evolueaza cu complicaţii de tipul encefalopatiei hipertensive, presiunea LCR este crescută.

Blocarea spaţiului subarahnoidian spinal duce la absenţa creşterii presiunii LCR la compresiunea jugularelor, presiunea crescînd la compresiunea abdominală.

L.C.R. se scurge uşor picatură cu picatură, sau în jet, uneori fiind necesară extragerea cu seringa. La o puncţie se extrag cel mult 10-12 ml lichid.

2. <u>Examenul macroscopic</u>. <u>A s p e c t u l   L.C.R.</u>

Normal, LCR este clar, incolor, limpede ca "apa de stîncă"; face puţină spumă cînd este agitat, o cantitate crescută de spumă arătînd hiperproteinorahie.

Patologic, LCR poate fi :

a) <u>hemoragic</u>, ca urmare a unei greşeli de tehnica prin înţeparea unui vas; în acest caz lichidul are tendinţa de clarificare pe măsura extragerii, iar după centrifugare supernatantul

rămîne clar. In hemoragie cerebrală sau meningee lichidul păstrează culoarea roşie pînă la sfîrşitul puncţiei, nu coagulează, iar după centrifugare supernatantul rămîne xantocrom sau roz;

b) xantocromic (colorație galben uniformă), în hemoragii meningee mai vechi, prin transformarea pigmentului sanguin; în poliradiculonevrite prin creşterea cantităţii de proteine; de asemeni în blocaj spinal în tumori;

c) opalescent sau tulbure datorită creşterii numărului de celule (peste cîteva sute pe mmc) sau cînd creşte cantitatea de proteine;

d) purulent, în meningite bacteriene prin creşterea extrem de mare a numărului de celule;

e) clar, dar cu cîteva sute de elemente celulare (microscopic), în meningite tbc, meningitele virotice, encefalită epidemică, poliomielită, scleroză în plăci.

Formarea unui văl de fibrină la suprafaţa lichidului se întîlneşte în meningita tbc şi mai rar în meningita limfocitară. Lichidul xantocrom poate cîteodată coagula masiv, spontan, în eprubetă cînd conţine o cantitate foarte mare de albumine (cîteva grame), în unele meningite, compresiuni medulare (blocaj spinal) şi mai rar în tumori sau hemoragie cerebrală, constituind sindromul Froin - Nonne.

3. Examenul microscopic - Citologia

Examenul citologic se practică în prima oră după recoltarea LCR, deoarece mai tîrziu o parte din celule se lizează. Normal în LCR se găsesc exclusiv 1-3 limfocite/mmc.

Numărătoarea se efectuează în celulele de numărat Nageotte sau Fuchs-Rosenthal. Se preferă ultima, pe care numărătoarea este mai uşoară şi permite examinarea unei cantităţi mai mari de LCR.

Celula Fuchs - Rosenthal. Suprafaţa de numărat are forma unui pătrat cu latura de 4 mm (suprafaţa = 16 mmp). Linii triple separă 16 pătrate cu suprafaţa de 1 mmp, care la rîndul lor sînt subdivizate prin linii simple în 16 pătrate mai mici (suprafaţa 1/16 mmp); adîncimea camerei: 0,2 mm; volumul camerei = 3,2 mmc.

Metoda de lucru. Se pun într-o eprubetă de hemoliză 0,5 ml soluţie Türck plus 0,5 ml lichid cefalorahidian de analizat.

Se omogenizează bine prin agitare şi barbotare. Se umple camera de numărat.

Se aşteaptă 1-2 minute pentru sedimentarea elementelor. Se numără la microscop elementele celulare de pe întreaga suprafaţa a camerei şi se împart cu 3.

Calcul : $N = \frac{S}{3}$ = elemente/mmc lichid cefalorahidian

S = suma elementelor găsite

Numărătoarea celulelor se poate face şi utilizînd pipeta Potain pentru elementele albe. Se aspiră lichid diluant pînă la diviziunea 1 şi după ştergerea capatului pipetei se aspiră L.C.R. pîna la diviziunea 11.

La efectuarea calculului se ţine cont de diluţia făcută şi de camera pe care s-a făcut numărătoarea.

Pentru diferenţierea elementelor celulare din L.C.R. se fac frotiuri din sedimentul centrifugat tratat cu soluţie Samson, pentru lizarea eritrocitelor. Numărătoarea leucocitelor se face după colorarea frotiului. Normal se găsesc în formula lichidiană 93 % limfocite,, 2 % monocite, 5 % polinucleare.

Cifre crescute ale elementelor celulare denotă o iritaţie a meningelor, care nu trebuie să fie neapărat de natură infecţioasă. De asemeni, trebuie să se ţina seama de faptul că un număr normal de celule nu exclude un proces patologic localizat la nivelul sistemului nervos central.

In condiţii patologice se constată creşterea numărului de celule - p l e i o c i t o z ă - în următoarele situaţii :

- limfocite în meningita tuberculoasa şi luetică (5o-5oo elem./mmc), scleroză în plăci, unde caracteristic este prezenţa plasmocitelor, unele tumori cerebrale sau rahidiene (5-5o elem./mmc);

- polinucleare neutrofile, eozinofile, monocite, plasmocite, macrofage (celule inflamatorii) în meningita pneumococică, meningococică. Aceste elemente pot să apară în LCR şi în unele infarcte cerebrale sau tumori, daca exista comunicare între spaţii;

- celule tumorale adesea adunate în placarde, sînt dovada unei tumori cerebrale primitive sau metastatice.

Prezența hematiilor este caracteristica hemoragiei meningee; hematiile apar alterate și se remarcă o reacție macrofagică de înglobare a acestora.

Apariția în LCR a unui număr mare de macrofage și a celulelor gliale în placarde, caracterizează sindromul destructiv de necroză și ramolisment cerebral.

Mai pot fi semnalate și alte elemente celulare în LCR: ciuperci, paraziți (cisticerci) și bacterii.

Deci elementele celulare pot avea semnificație patologica în două circumstanțe: unele deși fac parte din tabloul celular al LCR normal, sînt anormale prin morfologie și numărul lor ; altele sînt caracterizate prin prezența de celule străine.

4. Examenul chimic

LCR normal conține următoarele elemente principale :

- proteine totale	20 - 40 mg %	
albumine	15 - 30 "	
globuline	4 - 9 "	
- glucoza	45 - 75 "	
- cloruri	700 -750 "	(exprimat în ClNa)
- calciu	4 - 6 "	

In condiții patologice acestea se pot modifica cantitativ sau pot să apară și alte elemente (bilirubină, proteine imune, enzime, oxi-Hb și met - Hb, etc.).

a) Determinarea proteinorahiei (normal 20-40 mg %)

- Determinarea cantitativă, trebuie efectuată imediat după puncție. Se poate face prin metoda biuretului și prin metoda F o l i n - C i o c î l t e u , care este mai sensibilă, dar poate fi alterată de medicamente ce interferează în dozare (salicilați, etc.).

- Determinarea semicantitativă cu ajutorul rahialbuminometrului S i c a r d - C a n t a l o u b e (un tub subțire, gradat, pînă la 4 ml, primii 2 ml avînd 5 subdiviziuni, cu ajutorul cărora se citește rezultatul).

Tehnica. Se pun în albuminometru 4 ml LCR, se încălzește

la 80° şi se adaugă 12 picături acid tricloracetic 33 %. Se astupă cu un dop de cauciuc, se agită, se lasă apoi în repaus 24 ore, în poziţie verticală.

Se citeşte nivelul precipitatului format : un precipitat pînă la diviziunea 1 este dat de un LCR normal.

Diviziunea	1	corespunde la	22 mg	proteine la %	
"	2	"	40 mg %		ml LCR
"	3	"	56 mg %		
"	4	"	71 mg %		
"	5	"	85 mg %		

- Determinarea calitativă, cea mai frecvent utilizată, se poate face prin: reacţia Pandy şi reacţia Nonne-Appelt. Aceste teste simple, evidenţiază numai creşterea de ansamblu a globulinelor.

Reacţia Pandy constă în precipitarea proteinelor cu soluţie saturată de fenol 10 % (reactiv Pandy), cînd acestea sînt abundente în LCR.

Tehnica : într-o sticlă de ceasornic se pun o,5 ml soluţie fenol, peste care se picură cu pipeta Pasteur 1-2 picături de LCR. Reacţia se citeşte pe un fond negru (după 1-3 minute).

LCR normal dă numai o foarte fină opelescenţă, notată cu ±

Patologic :
- \+ slab pozitiv
- ++ tulburare uşoară
- +++ tulburare intensă
- ++++ aspect lăptos

Reacţia este pozitivă în meningite, tifos exantematic, paralizie progresivă şi tumori ale măduvei spinării.

Reacţia Nonne-Appelt constă în precipitarea globulinelor cu o soluţie semisaturată de sulfat de amoniu 85 %.

Tehnica : într-o eprubetă de hemoliză se introduc o,5 ml soluţie sulfat de amoniu peste care se adaugă uşor, pentru a evita amestecarea, o,5 ml LCR. După 2-3 minute se urmăreşte dacă la linia de separare a LCR cu reactivul Nonne-Appelt s-a format un inel de precipitare. Apariţia unui inel tulbure indică o creştere patologică a globulinelor.

Reacţia prezintă diferite grade de intensitate care se

notează cu : +, ++, +++. Este mai sensibilă față de reacția Pandy.

Proteinorahia crește în : procese inflamatorii, meningo-encefalitice, tumori cerebrale, traumatisme cranio-cerebrale, crize epileptice, poliradiculonevrite, compresiuni medulare, puncții rahidiene repetate. Raportul globuline/albumine, normal 1/4, crește foarte mult în sifilisul nervos.

Proteinorahia poate scădea în : stări de denutriție accentuată, hiperhidratare etc.

Intre proteinorahie și citologia LCR se stabilesc următoarele relații :

1. Creșterea simultană a ambelor elemente, în inflamații meningiene.
2. Creșterea în special a albuminelor (disociație albumino-citologică), în poliradiculonevrite, compresiuni medulare.
3. Creșterea mai ales a numărului de celule (disociație cito-albuminică) în poliomielită, boli infecțioase abacteriene ale sistemului nervos.

b) Determinarea glucozei (glicorahia), se efectuează cu micrometoda Hagedorn-Jensen , utilizată și la dozarea glucozei în sînge. Glicorahia reprezintă 5o-6o % din valorile glicemiei, normal rămînînd între 45-8o mg %.

Pentru orientare se poate efectua reacția Haines.

Metoda Haines, constă în reducerea hidroxidului de cupru în oxid de cupru în prezența glucozei.

Reactivul Haines. Se dizolvă sulfat de cupru 2 g în 5 ml apă distilată; după dizolvare, se adaugă 15 g glicerină și apoi 15o ml din soluția NaOH 5 %.

Tehnică. Se pune într-o eprubetă 1 ml reactiv, se încălzește pînă la fierbere, se adaugă apoi 1 ml lichid cefalorahidian; se reîncălzește și se citește culoarea apărută.

Culoarea roșie galbenă corespunde la 6o mg % (glicorahie normală)-. Culoarea violetă corespunde la 3o mg % (glicorahie scăzută).

Culoarea albastră corespunde la 2o mg % (glicorahie foarte scăzută).

Dacă culoarea este roşie se reface reacţia cu lichidul diluat 1/2 în apă distilată.

Glicorahia normală este cuprinsă între 45 - 75 mg %.

Glicorahia este crescută în cazurile de diabet, în congestii meningiene, meningite aseptice, encefalite, tumori cerebrale, hipertonii esenţiale, epilepsie şi uneori în poliomielită.

Glicorahia este scazută în meningita tuberculoasă şi în meningitele acute.

c) Dozarea clorurilor (clorurorahia)

Metoda V o l h a r d. La 1 ml lichid centrifugat se adaugă 1o ml azotat de argint N/5 0, + 2,5 ml acid azotic concentrat şi 2 ml alaun feric 5 %. Se titreaza excesul de azotat de argint cu sulfocianura de potasiu N/50 pînă cînd apare o culoare roşie portocalie care persistă 30 secunde.

Calcul : mg ClNa % ml lichid cefalorahidian =(1o-n)x1,17x1oo
1 ml azotat de argint N/5o = 1,17 mg ClNa
n = numărul de ml de sulfocianură N/50 folosiţi la titrare.

In lichidul cefalorahidian normal, clorurile variază între 72o-75o mg % sau în mEq/l între 12o-13o mEq/l.

Valorile crescute se găsesc în nefrite (retenţie de cloruri), abcese şi tumori cerebrale.

Clorurile scad în meningita acută, meningita tbc, în afecţiunile sifilitice.

5. Alte determinări

a) Electroforeza LCR determină fracţiunile proteice conţinute după migrarea electrică în funcţie de încărcarea lor electrică şi de mărimea moleculelor. In prealabil este necesară concentrarea LCR pînă la 1-2 g % proteine, procedură care nu modifică proporţia fracţiunilor proteice.

In LCR se găsesc aceleaşi fracţiuni proteice ca şi în ser, în plus există o prealbumină, care migrează mai repede decît albuminele.

b) Imunoelectroforeza LCR, care poate evidenţia creşterea fracţiunilor IgG în scleroza în plăci, sau creşterea fracţiunilor

IgA şi IgM în inflamaţii. Creşterea acestor fracţiuni este paralelă cu a celor din plasmă.

c) Examenul bacteriologic al sedimentului LCR, după concentrarea prin centrifugare sterilă 15 minute la 3000 ture. Se fac examene pe lamă, culturi pe medii, inoculări la animale şi antibiograme.

d) Reacţii serologice pentru sifilis

Se efectuează reacţia BW la cald, dar şi la rece la + 4°C. Rezultatele se notează cu negativ, sau cu un +, ++, +++, ++++, precizînd astfel absenţa sau prezenţa infecţiei luetice în situaţia în care serologia sanguină nu este certă.

II. Electroencefalograma - EEG

EEG reprezintă înregistrarea grafică a activităţii bioelectrice a neuronilor cerebrali transmisă transcranian, reflectînd parţial activitatea desfăşurată la nivelul scoarţei cerebrale.Sursa electrică a EEG o formează potenţialele dendritice şi postsinaptice.

Ritmurile bioelectrice fiziologice constituie sumarea activităţii electrice elementare a milioanelor de neuroni care îşi sincronizează activitatea, adică descarcă impulsuri în acelaşi timp, fază şi în acelaşi sens. Menţinerea constantă a ritmurilor fiziologice este explicată prin sincronizarea şi sumarea potenţialelor unei populaţii neuronale dintr-o regiune, prin circulaţia influxului nervos pe circuite reverberante intracorticale cît şi sub influenţa antagonistă a formaţiunilor subcorticale (sistem activator ascendent reticulat şi sistem talamic nespecific difuz) care exercită un control permanent asupra electrogenezei corticale. Aceste sisteme antagoniste de control, modulează electrogeneza în funcţie de influenţele : factorilor hormonali, mediatorilor chimici şi a aferenţelor nervoase extero- şi interoceptive.

Culegerea variaţiilor de potenţial dintre două puncte de pe scalp, se face cu electrozi inpolarizabili de argint.

Aparatul de electroencefalografie se compune din trei părţi :-circuitul pacientului, care cuprinde electrozii, firele de legătură şi capul, cupola de colectare, cu bucşe numerotate;

- amplificatorul propriuzis ;

- sistemul de înscriere directă pe hîrtie a potențialelor amplificate, prin intermediul unei penițe mișcate de un galvanometru inscriptor.

Electrozii sînt fixați pe pielea capului cu ajutorul unei curele de cauciuc. Numărul de electrozi care se poate plasa pe scalp depinde de numărul derivațiilor care se pot face simultan - adică de numărul de canale de amplificare ale aparatului folosit.

De la fiecare electrod pornește un fir flexibil de legătură pînă la cupola de colectare care stă pe un stativ în apropierea bolnavului și care prezintă un număr de bucșe egal cu numărul de electrozi montați. Bucșele sînt numerotate și în ele se introduc bornele firelor pornite de la fiecare electrod. De la această cupolă portelectrod pornește un cablu spre comutatorul de derivații ale fiecărui canal de amplificare al electroencefalografului. Fiecare bucșă numerotată de pe port-electrod corespunde unui număr al comutatorului de derivați.

Comutatorul de derivații permite legarea fiecărui canal de amplificare cu oricare pereche de electrozi așezați pe scalp.

Amplificatorii servesc la amplificarea potențialelor culese de electrozi, pentru a face posibilă înscrierea lor. Un aparat de EEG se compune din 4 pînă la 40 canale de amplificare.

Fiecare traseu electroencefalografic reprezintă o culegere a diferențelor de potențial electric de sub doi electrozi așezați pe scalp.

Prin derivație se înțelege un grup de doi electrozi legați la același canal de amplificare (fig. 96) prin care se culege un

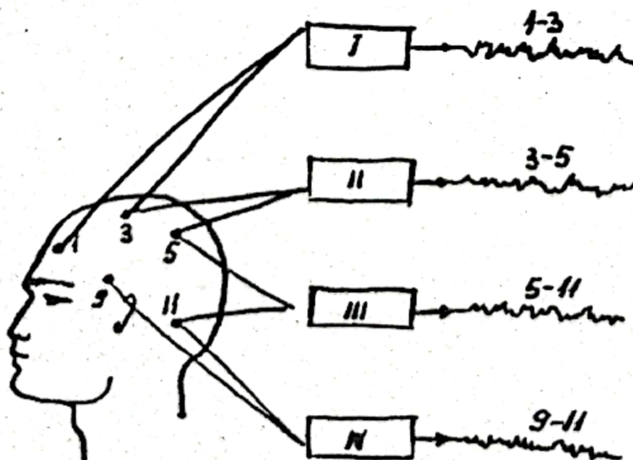
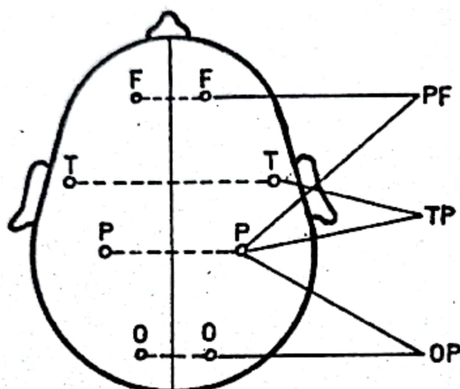


Fig. 96

Schema derivațiilor de înregistrare a E.E.G.

curent electric foarte slab, ce urmează să fie amplificat și apoi înregistrat.

Derivațiile utilizate pot fi bipolare, adică ambii electrozi sînt așezați pe zone funcționale active (fig. 97) sau, mai rar, monopolare (un singur electrod este activ).



DERIVAȚII BIPOLARE

- ——— – culegeri longitudinale
- ------- – culegeri transversale

Fig. 97 – Schema de înregistrare simultană pe patru canale (derivații bipolare).

Derivațiile cu distanță mică între electrozi explorează mai bine suprafața (OP, PF, TP), în timp ce cele cu distanță mare între electrozi (OF) explorează mai bine zonele profunde ale scoarței.

Tehnica înregistrării

Bolnavul este așezat într-o cameră izolată, complet relaxat și cu ochii închiși, culcat sau pe un fotoliu cu rezemătoare pentru ceafă. Electrozii sînt fixați cîte unul, fiind înmuiați în vasul cu soluție clorurată (NaCl 1 %). Se verifică buna așezare a electrozilor, ținînd seama ca ei să fie în poziție simetrică în raport cu linia mediană.

Se trece apoi la timpul cel mai critic, asigurarea unui bun contact între electrod și piele astfel : se degaja firele de păr pe care se aplică electrodul, avînd în vedere direcția de implantare a șuvițelor de păr și se descoperă pielea, apoi menținînd electrodul ridicat se șterge locul pe care va fi așezat, cu un amestec de alcool-eter-acetonă în părți egale pentru a-l degresa după care se aplică puțină pastă bună conducătoare de electricitate, masînd ușor.

curent electric foarte slab, ce urmează să fie amplificat şi apoi înregistrat.

Derivaţiile utilizate pot fi bipolare, adică ambii electrozi sînt aşezaţi pe zone funcţionale active (fig. 97) sau, mai rar, monopolare (un singue electrod este activ).

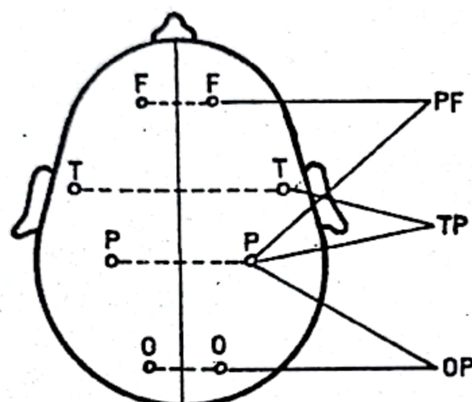


Fig. 97 – Schema de înregistrare simultană pe patru canale (derivaţii bipolare).

Derivaţiile cu distanţă mică între electrozi explorează mai bine suprafaţa (OP, PF, TP), în timp ce cele cu distanţă mare între electrozi (OF) explorează mai bine zonele profunde ale scoarţei.

<u>Tehnica înregistrării</u>

Bolnavul este aşezat într-o cameră izolată, complet relaxat şi cu ochii închişi, culcat sau pe un fotoliu cu rezemătoare pentru ceafă. Electrozii sînt fixaţi cîte unul, fiind înmuiaţi în vasul cu soluţie clorurată (NaCl 1 %). Se verifică buna aşezare a electrozilor, ţinînd seama ca ei să fie în poziţie simetrică în raport cu linia mediană.

Se trece apoi la timpul cel mai critic, asigurarea unui bun contact între electrod şi piele astfel : se degaja firele de păr pe care se aplică electrodul, avînd în vedere direcţia se implantare a şuviţelor de păr şi se descoperă pielea, apoi menţinînd electrodul ridicat se şterge locul pe care va fi aşezat, cu un amestec de alcool-eter-acetonă în părţi egale pentru a-l degresa după care se aplică puţină pastă bună conducătoare de electricitate, masînd uşor.

Există arteracte provocate de electrozi, care imită perfect potenţialele biologice anormale şi astfel pot duce la interpretări greşite ale electroencefalogramei.

Analiza traseului EEG

Traseul EEG este format dintr-o succesiune de unde cu aspecte diferite. Fiecare undă trebuie examinată în ceea ce priveşte forma, durata, amplitudinea şi ritmul.

Ca formă, unda poate fi : m o n o f a z i c ă - adică într-un singur sens, b i f a z i c ă - cu o deflexiune negativă urmată de una pozitivă, p o l i f a z i c ă - cu mai multe deflexiuni pozitive şi negative.

Durata unei unde se măsoară în milisecunde (ms) din momentul cînd părăseşte linia izoelectrică şi pînă revine la acelaşi nivel.

Amplitudinea sau voltajul se măsoară în microvolţi (µV), în raport cu etalonul înscris (5 uV) de la un vîrf la celălalt al undei.

Ritmul reprezintă periodicitatea cu care survine acelaşi element grafic pe unitatea de timp (1 secundă). Pe traseu se înscriu mii de unde diferite, astfel că este imposibil de analizat fiecare element în parte. In practică se face numai o analiză globală. Astfel pe baza studiului amplitudinii şi frecvenţei, se apreciază tipurile de unde existente (ritmurile predominante), raportul de incidenţă dintre ele (procentual), precum şi repartizarea lor pe diferite arii cerebrale (occipital, frontal, temporal, parietal).

S-au diferenţiat 4 ritmuri principale (tipuri de unde) (fig. 98):

- Ritmul alfa α , cu frecvenţa de 8-12 c/sec şi amplitudinea în jur de 5o uV; la copii amplitudinea poate fi mai mare, pîna la 12o uV.

Ritmul alfa este dominant în regiunile occipitale posterioare, bilateral simetric, exprimat sub forma de fusuri cu durata de 1-3 secunde, formate din unde sinusoidale regulate. Procentul pe traseu este variabil (2o-9o %), în raport cu vîrsta. Este un ritm de repaus psihosenzorial foarte variabil, putînd să dispară

la stimuli luminoşi (simpla deschidere a ochilor), la efort mintal, emoţii, stimuli senzoriali.

Ritm β (14-25 c/s)
Ritm α (8-12 c/s)
Ritm θ (4-7 c/s)
Ritm Δ sinusoidal (1-4 c/s)
Δ polimorf
1 sec
Tipuri de unde în raport cu frecvenţa

Fig. 98

Tipuri de unde (ritmuri) normale

- Ritmul beta β , are o frecvenţă de 14-25 c/sec. (dublu faţă de ritmul alfa) şi amplitudinea 10-30 uV. Este un ritm rapid şi neregulat întîlnit în regiunile motorii (frontocentrale şi temporale anterioare), asimetric şi asincron. Procentul pe traseu este mai mic decît al ritmului alfa (2-30 %). Poate fi blocat de stimuli proprioceptivi (strîngerea pumnului) din hemicorpul opus, precum şi la pregătirea mintală a unei acţiuni motorii sau la impulsuri tactile.

- Ritmul theta - θ, are frecvenţa 4-7 c/sec. şi amplitudinea 30-50 uV. Procentul în care apare este în funcţie de vîrstă, fiind dominant între 2-7 ani. Are o formă sinusoidală (1-4 c/sec.). Se înregistrează pe toate derivaţiile, dar în special pe regiunile temporale şi frontale. Este generat de formaţiunile subcorticale. Nu poate fi blocat de nici un stimul fizic sau psihic; se exacerbează la emoţii.

- Ritmul delta Δ , are o frecvenţă de 0,5-3,5 c/sec. şi o amplitudine 20-200 uV. Este un ritm fiziologic la sugar, iar la adultul normal se întîlneşte numai în stare de somn profund. In afara acestor situaţii este considerat patologic.

Variaţii fiziologice ale traseului EEG

Activitatea bioelectrică spontană prezintă caractere particulare care diferenţiază indivizii normali între ei şi care se

transmit ereditar.

a) Influenţa vîrstei: la copil traseul EEG suferă modificări datorită intervenţiei proceselor de maturaţie cerebrală. Astfel prin înaintarea în vîrstă a copilului creşte frecvenţa ritmurilor, trecîndu-se de la o frecvenţă lentă de 1-2 c/sec. în primul an, către 8-9 c/sec. la 8-9 ani; ritmurile lente trec de la delta şi theta la alfa în regiunea occipitală şi la apariţia de frecvenţe rapide în regiunea rolandică. Traseul este definitiv matur la băieţi în jurul vîrstei de 17-18 ani, iar la fete 14-15 ani. Traseul normal matur rămîne neschimbat pînă la 55-60 de ani cînd ritmul alfa devine mai lent şi cresc frecvenţele rapide în regiunea anterioară, iar în regiunile temporale apare o activitate lentă din banda theta.

Cunoaşterea acestor etape este importantă pentru interpretarea traseelor. Un traseu cu disritmie lentă, normal pentru o vîrstă mică, este patologic la o vîrstă mai mare, sau la adult.In general traseul copilului este mult mai instabil şi variază uşor la stimuli.

b) Influenţa somnului: modificările EEG sînt caracteristice, grupate în mai multe stadii după profunzimea somnului. In faza de adormire,ritmul alfa este înlocuit cu sectoare plate, intercalat cu theta difuz. Somnul superficial se caracterizează prin unde theta de mică amplitudine intercalat cu fuse sigma de somn şi delta difuz amplu. In somnul profund dispar fusurile de somn şi persistă undele lente delta (ritm delta difuz de 1-2 c/sec.), cu amplitudinea crescută. Activitatea electrică din somn la copil devine comparabilă cu somnul adultului, după vîrsta de 5 ani.

c) Influenţa sexului: procesul de maturizare este mai rapid la fete decît la băieţi. Se citează variaţii lunare la fete în raport cu ciclul menstrual datorită impregnării cu hormoni ce acţionează asupra diencefalului.

c) Influenţa unor constante biologice. Traseul EEG prezintă modificări legate de temperatura corporală, glicemie (hipoglicemie), hipocapnia, hipoxie, pH, (acidoză, alcaloză), electroliţi (hipocalcemie, potasiu, sodiu), gradul de hidratare al celulei.

Semiologia EEG

EEG nu are elemente particulare, specifice pentru diagnosticul fiecărei afecţiuni a sistemului nervos central. Aceleaşi ritmuri bioelectrice se întîlnesc în condiţii patologice cît şi în condiţii fiziologice.

Traseul EEG poate avea următoarele aspecte :

- traseul plat, în care amplitudinea ritmului alfa sau beta este mai mică de 1o uV ;
- traseu disritmic, în care are loc înlocuirea ritmurilor fiziologice, cu ritmuri lente theta, delta sau rapide beta;
- traseu cu anomalii de tip iritativ : 1. Vîrful este o deflexiune de amplitudine mare şi durată foarte scurtă (3o ms). Amplitudinea depăşeşte 5o % din cea a traseului de fond şi poate ajunge la 5oo uV. Poate fi monofazic, bifazic, sau polifazic. Vîrful ia naştere prin acţiunea sincronă a unui grup de neuroni. Este elementul caracteristic iritativ (fig. 99).

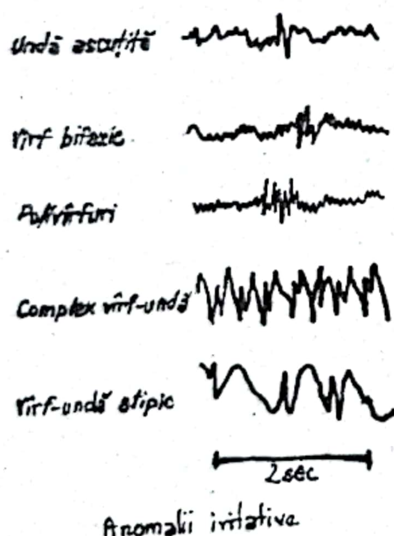


Fig. 99 - Anomalii iritative

2. Vîrf lent, este o undă lentă cu morfologie particulară, partea ascendentă fiind abruptă, terminată ascuţit iar versantul descendent este fie simetric, fie mai lent. Durata este apropiată de a ritmului theta, dar amplitudinea este mare peste 1oo uV. Arată un proces iritativ situat mai la distanţă de electrodul de culegere (mai profund).

3. Complexul vîrf undă, este format dintr-o undă ascuţită urmată de o undă lentă amplă. Apare fie sub formă de complex vîrf undă tipic, sincron, generalizat 3 c/sec., fie atipic cu frecvenţă variabilă (1-1,25 c/sec.) şi asincron. Se întîlneşte în diferite forme de epilepsie, mai ales la copil (fig. 101).

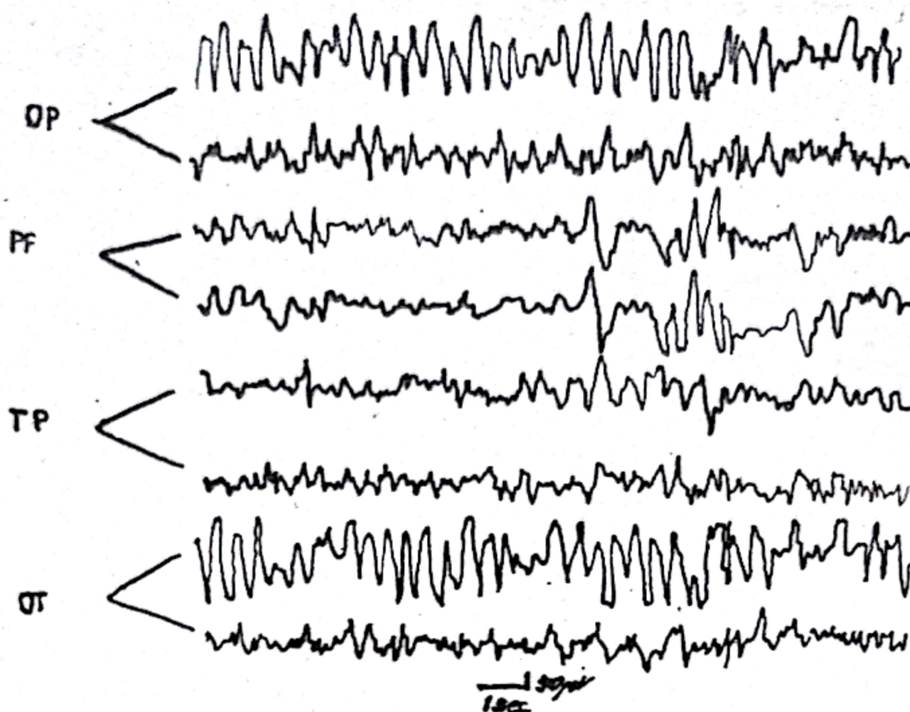


Fig. 100 - Focar iritativ occipital drept

4. Complexul polivîrf-undă, este format din mai multe vîrfuri urmate de o undă lentă şi este caracteristic pentru petit-mal mioclonic (fig. 100).

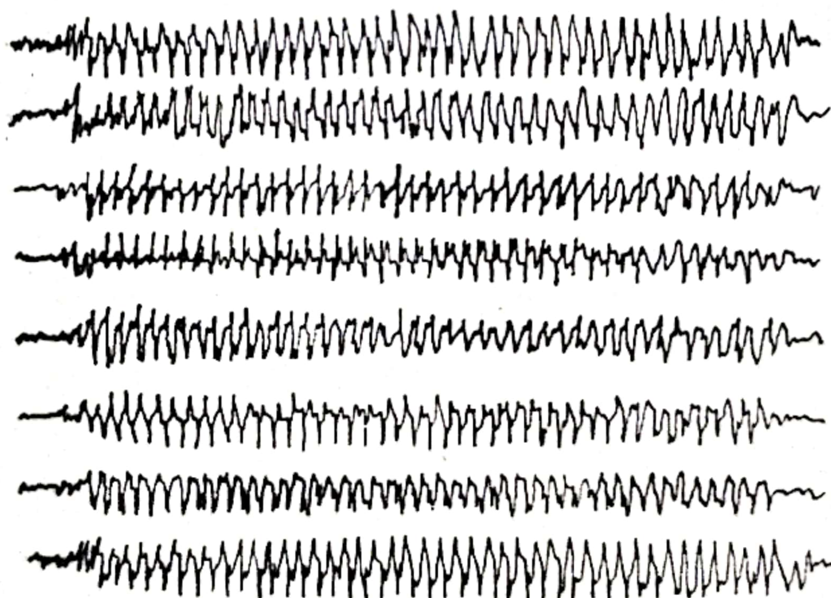


Fig. 101 - Descărcări sincrone, simetrice bilateral, generalizate, de vîrf - undă (3 c/sec.).

- anomalii de tip lezional:

1. Unda theta, cînd depăşeşte la adult 3o % din traseu, cînd are amplitudinea mai mare de 5o uV sau cînd apare focalizat pe anumite regiuni. Ritmul theta patologic constituie un semn de imaturitate cerebrală întîlnit în tulburări de comportament şi de personalitate.

2. Unda delta este principalul grafoelement lezional. Unda delta polimorfă are contur crestat şi neregulat; unda delta monomorfă sau ritmul delta sinusoidal este expresia iradierii unei leziuni profunde.

3. Liniştea electrică, traseul este redus la o linie izoelectrică. Se întîlneşte localizat în zona unei leziuni tumorale a convexităţii, sau difuz, în coma depăşită. Acelaşi reper patologic se întîlneşte în abcese cerebrale, ramolisment, embolie cerebrală, hematom, atrofie corticală, contuzie.

Focarul lezional este reprezentat de anomalii lente (theta sau delta polimorfe). Dacă este mai profund se exprimă prin ritm delta sinusoidal simetric (iradiat).

Focarul iritativ constă în descărcări paroxistice de unde ascuţite (vîrfuri) pe una sau mai multe derivaţii apropiate. Traseul cu unde lente şi de amplitudine medie (care la adultul normal se găseşte numai în somn) este socotit patologic dacă se surprinde în stare de veghe; corespunde unei suferinţe difuze a sistemului nervos central (encefalită, hipertensiune craniană, comă, etc.).

Metode de activare a EEG

Traseele înregistrate spontan, în repaus, nu evidenţiază întotdeauna modificări patologice în concordanţă cu suferinţa clinică. Anomaliile bioelectrice pot fi însă relevate prin metode de activare. Mai frecvent se utilizează :

1. Hiperpneea timp de 3 minute, insistînt asupra expirului, modifică puţin traseele adultului. La copil, după 3o secunde - 1 minut apare o activitate lentă (unde lente ample, sinusoidale), hipersincronismul lent, care nu este patologică decît dacă persistă mult după încetarea probei, sau dacă este asimetrică. Anomaliile cu caracter net patologic sînt în special cele de tip epileptic

(vîrfuri frecvente, localizate sau în paroxisme, complexe vîrf-undă, bufee de unde ascuţite sau lente).

2. Stimularea luminoasă intermitentă (SLI), cu frecvenţe variabile (3-3o c/sec.) poate determina accentuarea frecvenţei ritmului alfa, dar şi apariţia de anomalii electroencefalografice în special în petit mal.

3. Activarea prin somn provocat (baytinal sau evipan i.v. după ce în prealabil s-a administrat şi atropină i.m. pentru prevenirea stopului respirator) evidenţiază anomaliile predominent în faza de somn superficial. Somnul spontan (înregistrări nocturne) a pus în evidenţă modificări asemănătoare somnului indus medicamentos.

4. Activări farmacodinamice. Se indică în diagnosticul epilepsiei, în cazurile incerte cu crize rare, atipice pentru precizarea focarului, sau în expertiza medico-judiciară. Se folosesc substanţe excitante capabile să provoace apariţia pe traseu a anomaliilor specifice şi în unele cazuri să reproducă criza clinică. Mai frecvent se utilizează Megimide (Ahypnon), Pentetrazol.

Indicaţiile majore ale EEG

a) In toate formele de epilepsie, pentru susţinerea diagnosticului patognomonice sînt descărcările în complex vîrf undă şi anomaliile paroxistice de vîrfuri rapide, ample sau bufee hipersincrone de unde lente, între crize. In 15-2o % din cazuri se pot întîlni trasee eeg normale. Trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu alte manifestări paroxistice neepileptice : sincopă, migrenă. Este necesar examenul EEG şi în expertiza medico-legală şi selecţia profesională.

b) In tumori cerebrale, pentru diagnosticul şi localizarea proceselor intracraniene şi pentru elucidarea etiologiei unei epilepsii tardive sau complicaţiilor postoperatorii.

c) In meningoencefalite pentru urmărirea efectului tratamentului.

d) Leziuni vasculare - tromboza carotidei primitive, ramolisment cortical superficial, malformaţii congenitale (anevrisme, angioame), hematoame, hemoragii meningiene.

e) Traumatisme cranio-cerebrale, pentru aprecierea gravității întinderii și evoluției leziunilor.

f) Psihiatrie - în urmărirea tulburărilor psihice secundare unei tumori.

g) Sindroame endocrine - tireopatii, sindroame hipofizare și corticosuprarenale.

h) Tulburări metabolice: diabet zaharat, coma hipoglicemică, afecțiuni renale, cardiace, tulburări hidro-electrolitice, insuficiență hepatică.

i) Pediatrie: în crize motorii majore (convulsii Grand Mal), crize motorii minore (spasmul infantil, mioclonii), în absențe Petit Mal, crize psihomotorii, crize viscerale, convulsii febrile și alte stări convulsive.

Pentru corecta interpretare a unei EEG, este necesară o permanentă corelare cu datele clinice. Nu este indicat să se pună diagnosticul sau să se trateze un bolnav numai pe baza examenului EEG, deoarece trebuie să ținem seama și de faptul că există și indivizi normali la care putem întîlni modificări EEG și există bolnavi neurologici cu trasee EEG nesemnificative.

Alte metode de investigare a S.N.C. sînt:

- ultrasonografia (echoencefalografia), bazată pe proprietatea ultrasunetelor de a se reflecta la interferența a două medii de densități diferite;

- reoencefalografia, ce constă în înregistrarea variațiilor cantității de sînge, a fluxului sanguin cerebral.

Capitolul XVII

CANCERELE EXPERIMENTALE

Metodele de producere experimentală a cancerului se pot împărţi în 3 grupe :

- cancere produse prin agenţi biologici ;
- cancere produse prin substanţe chimice;
- cancere produse prin agenţi fizici.

Cercetările experimentale în oncologie au beneficiat foarte mult şi de o autometodă de studiu şi anume transplantarea tumorilor.

1. Cancere produse prin agenţi biologici

In acest grup se descriu cancerele datorită paraziţilor şi viruşilor.

La om s-a descris cancerul vezicei (epiteliom) datorit Schistosomei haematobium, în cursul bilhariozelor vezicale.

La şobolani s-au descris cancere gastrice datorită unui nematod Spiroptera şi sarcoame de ficat provocate de ouăle de Taenia crassicolis; la maimuţă a fost semnalată existenţa tumorilor polipoase a stomacului datorită unui nematod din familia strongiloidelor.

Incercările de reproducere a tumorilor cu aceşti paraziţi a dat însă rezultate inconstante, ceea ce îl face pe B o r r e l să presupună că de fapt aceştia sînt purtătorii unui virus.In cazurile în care nu au virusul, nu transmit nici afecţiunea.

De la unele animale ce prezentau cancer spontan,s-au izolat virusuri cancerigene care injectate apoi la alte animale de aceeaşi specie au putut să reproducă maladia. Se cunosc astfel cancere determinate de virusuri cum sînt : sarcomul găinilor (virusul Rous) papilomul iepurelui (descris de S h o p e), cancerul mamar al şoarecilor (factorul lapte Bittner); leucemia şoarecilor (virus Gross) polyoma şoarecilor (virus Gross).

Acţiunea cancerigenă a virusurilor la animale nu este absolută. In general tumorile apar după o perioadă de latenţă de mai multe luni. Fără a exista o specificitate absolută de specie, se notează o sensibilitate mai mare la animalele foarte tinere sau chiar nou-născute.

Inocularea virusului este urmată de multiplicare în întregul organism; determină formarea de anticorpi. După un timp

virusul dispare sau este mascat. Acţiunea cancerigenă ar fi datorată acizilor nucleici virali (ADN sau ARN) capabili să modifice programul de sinteză celulară.

Faptele observate în cercetările pe animale privind existenţa virusurilor oncogene sînt foarte interesante dar,în ce priveşte transpunerea acestora la studiul cancerelor umane, întîmpină încă numeroase dificultăţi.

2. Cancerele produse prin agenţi chimici

Observarea cancerelor coşarilor în Anglia încă din 1775, iar ulterior la muncitorii din industria de anilină, de gudron, la hamalii de cărbune, etc.,a ridicat problema cercetării acţiunii cancerigene a acestor substanţe. In 1916 Y a m a g i w a şi I c h i k a w a au provocat cancer al urechii iepurelui prin badijonări cu gudron efectuate timp de 15o-25o zile. Dintre animale, şoarecele este cel mai sensibil pentru realizarea acestui model experimental. Substanţele chimice cu proprietăţi cancerigene pot fi împărţite în mai multe grupe:

A. Hidrocarburile sînt considerate în prezent cele mai puternice cancerigene în special acelea care au comun un grup antracenic sau fenantrenic. S-au izolat dibenzantracenul, methilbenzantracenul, benzpirenul şi în fine metilcolantrenul, cel mai puternic cancerigen cunoscut. Derivaţii fenantrenului ca de exemplu benzfenantrenul s-au dovedit de asemeni cancerigeni. Aceste hidrocarburi pot fi utilizate pentru badijonajul pielii,uneori însă chiar o aplicare unică este suficientă a determina cancerizarea. Si în aceste cazuri, şoarecele se dovedeşte a fi animalul cel mai sensibil. Cancerul obţinut este în general un epiteliom spinocelular, cîteodată basocelular.

Hidrocarburile pot declanşa cancerul şi în administrare pe alte căi. In injecţia unică, subcutanată în doză de o,5-1 mg se obţin după loo-2oo zile sarcoame la locul injectării. Are importanţă şi solventul utilizat,de exemplu cancerizarea e frecventă în cazul cînd solventul este untura de porc şi e negativă în cazul lanolinei. Cu excepţia cobaiului care rămîne refractar, celelalte animale (şoareci.iepuri,şobolani) s-au dovedit a fi sensibile în cazul acestui mod de injectare al substanţei. Administrate per os

hidrocarburile provoacă frecvent epitelioame gastrice, iar inhalarea pulberilor de gudron poate fi de asemeni urmată de cancere pulmonare. Injecţia i.v. de benzpiren a fost rar urmată de apariţia leucemiilor. O b e r l i n g crede că în aceste cazuri "substanţa cancerigenă" nu ar avea decît un rol de revelare a unui alt factor preexistent.

Datorită fluorescenţei s-a putut constata dispariţia rapidă a hidrocarburilor cancerigene de la locul injectării şi difuzarea lor în tot organismul, după care se elimină prin bilă. Tododată o mică cantitate din substanţa cancerigenă este regăsită în ţesutul în care s-a făcut injecţia,iar celulele acestui ţesut ar deveni ulterior canceroase. Faptul că din toate animalele cobaiul rămîne refractar, s-ar putea datora atît unei viteze de eliminare mai mari a substanţei injectate cît şi neutralizării hidrocarburii de către ţesutul adipos al animalului.

Se consideră că aceste substanţe cancerigene modifică acizii nucleici şi prin aceasta cromosomii, ceea ce va influenţa diviziunea lor normală. Pe de altă parte hidrocarburile captînd grupările SH ale celulelor, diminuă mult oxidările.

B. Substanţele aromatice reprezentate în special prin derivaţii anilinei:

- betanaftilamina produce cancere ale vezicei la muncitorii din industria coloranţilor;
- dimetilaminoazobenzolul determină cancere ale ficatului la şobolani; frecvenţa depinde de regimul alimentar.

C. Agenţii alchilanţi : azotiperita, derivaţii de etilenamină şi alţii sînt substanţe capabile a introduce un radical alchil (metil, etil, etc. - compuşi cu reactivitate chimică foarte mare) într-o moleculă organică ; pot fi alchilaţi carbonul, azotul şi oxigenul. Agenţii alchilanţi inactivează astfel prin fixare radicalii activi din structurile vii, în special moleculele proteinelor şi nucleo-proteinelor, provocînd leziuni cromozomiale. In felul acesta ar putea fi considerate ca substanţe cancerigene. Avînd însă şi proprietatea de inhibare a mitozei aceste substanţe pot fi folosite şi ca anticanceroase.

D. Numeroase alte substanţe sînt considerate a avea pro-

prietăţi cancerigene : uretanul , arsenicul,beriliul,nichelul, cromul,ferul,albastrul de tripan sau verdele de lumină şi lista nu pare a fi închisă.

Asemănarea chimică dintre unele hidrocarburi cancerigene şi grupul sterolilor a determinat numeroase cercetări, pentru a stabili dacă colesterolul, steroizii suprarenali sau genitali nu au proprietăţi cancerigene.

La animale R o f f o observă apariţia cancerului după o alimentaţie bogată în colesterol. Aceste date mai trebuie însă să fie confirmate pentru a putea fi acceptate. La om nu se poate vorbi de o acţiune cancerigenă a colesterolului.

L a c a s s a g n e a arătat că estrogenii şi în special foliculina pot induce cancere. Administrarea săptămînală a foliculinei în doze mari creşte frecvenţa şi produce cancer mamar mai precoce la şoarecii din linie susceptibilă fiind afectate animalele de ambele sexe. In schimb estrogenii nu au efecte cancerigene la şoarecii de linie non canceroasă. Asociera cu DOCA creşte procentajul cancerelor mamare la şobolan în timp ce hipofizectomia prealabilă reduce pînă la anulare acţiunea cancerigenă a foliculinei.

In clinica umană intervenţia estrogenilor a fost sugerată de o frecvenţă mai mare a cancerului de sîn la femeie în perioada vieţii genitale, după menopauză şi la nulipare precum şi de o evoluţie mai rapidă la femeia tînără.

Pe baza cercetărilor experimentale s-a introdus terapia cu testosteron în cancerul de sîn şi dimpotrivă terapia cu estrogeni pentru a frîna evoluţia cancerelor prostatice. Există autori care recomandă de asemeni distrucţia hipofizei prin substanţe radioactive sau prin alte procedee, ca mijloc eficace de a opri evoluţia cancerului de sîn. Se suprimă astfel tropii hipofizari care în mod normal stimulează gonadele şi corticosuprarenala.

3. <u>Cancere produse prin agenţi fizici</u>

Iradierea cu raze X a provocat accidental primele cancere chiar la om. Ulterior şi în cercetări pe animale s-a dovedit acţiunea cancerigenă a acestor radiaţii. Doze relativ reduse de raze X (600 r) pot produce cancer dacă se supraadaugă condiţii favorizante inflamatorii sau injectarea unei cantităţi minime de benzantracen.

In unele cazuri iradierea a putut provoca la şoareci sau şobolani apariţia leucemiilor, în special limfoide, mai rar mieloide sau monocitare. Efectele leucemogene ale iradierii pot fi împiedecate fie prin grefarea de celule ale măduvei provenite de la animale izogene, fie prin administrarea cortizonului.

Radiumul s-a dovedit de asemeni cancerigen. Această acţiune s-a constatat atît la oamenii care-l manipulează cît şi în cercetări pe animale.

Izotopii radioactivi daţi în doze excesive s-au arătat de asemeni cancerigeni. De exemplu I-131 a putut provoca în unele cazuri cancere tiroidiene.

Lumina şi îndeosebi razele ultraviolete pot exercita o acţiune cancerigenă la nivelul pielii.

Expunerea şoarecilor la soare timp de 6-12 ore/zi a provocat într-o perioadă de timp variabilă cancere cutanate în special în locurile lipsite de păr (Roffo).

Mecanismul de acţiune al agenţilor fizici şi în special ale razelor X este încă discutat. Se consideră că iradierea, ionizînd unele elemente ale celulei provoacă modificări în constituţia acidului ribonucleic celular. Se tulbură mitozele, cromozomii se separă incomplet şi se divid inegal. Citoplasma prezintă modificări ale vîscozităţii şi numeroase vacuole. Tulburările sînt atît de marcate încît provoacă mutaţii celulare ireversibile. Astfel pe ouăle de drosofila s-a putut constata că iradierea creşte frecvenţa mutaţiilor de 150 de ori faţă de normal.

Grefarea tumorilor

Un aport important în studiul cancerului experimental l-a adus metoda transplantărilor.

Dacă ne referim la raporturile dintre subiectul donator şi cel primitor, se pot distinge mai multe tipuri de grefă:

Heterogrefe cînd transplantul se face între specii deosebite.

Homogrefe (grefe alogenice) cînd transplantul se face între animale de aceeaşi specie, dar genetic diferiţi.

Izogrefe (grefe izogenice) cînd transplantul se face între animale de aceeaşi linie genetică.

Heterogrefele

Primele cercetări care au urmărit transplantarea cancerelor umane la animale au dat rezultate negative.

Aceste heterogrefe de ţesut neoplazic nu prind datorită formării de anticorpi.

Transplantarea la animale a reuşit numai în cazurile în care s-a utilizat calea intraoculară, transmiţîndu-se astfel mai multe tipuri de cancere umane.

Actualmente, prin utilizarea metodelor imunosupresive (iradiere totală prealabilă), administrare de corticosteroizi sau de substanţe antimitotice, creerea de toleranţă specifică, se pot obţine unele rezultate pozitive în transplantarea heterogrefelor.

Homogrefele

Grefa de ţesut neoplazic la animale de aceeaşi specie este posibilă, dar inconstantă. In aceste ultime cazuri grefonul este eliminat datorită formării de anticorpi. In cercetările experimentale, animalele cele mai folosite sînt şoarecii şi şobolanii. Se poate favoriza prinderea grefei prin diminuarea formării anticorpilor (utilizarea diverselor metode imunosupresive).

Izogrefele

Sînt grefele efectuate pe animalele aceleaşi linii genetice; tumorile prind şi se dezvoltă la marea majoritate a animalelor.

Tehnica transplantării tumorilor (după N o v i n s k i)

Se folosesc şobolani cu tumoră şi şobolani normali. Animalul donator trebuie să prezinte o tumoră bine dezvoltată, dar fără necroză centrală.

Tumora se extirpă, animalul fiind anesteziat sau sacrificat cu eter. In cursul intervenţiei ca şi în toată perioada de transplantare, e necesar a respecta cu stricteţe toate regulile chirurgicale de asepsie. Transplantarea trebuie făcută cît mai rapid şi nu mai tîrziu de 6 ore de la extirparea tumorii. Aceasta se poate face prin două metode: transplantarea de fragmente sau prin suspensie.

Experienţa 1. Transplantarea de fragmente : după enucleere tumora se plasează într-o cutie Petri sterilă şi se taie în fragmente foarte fine. Porţiuni mici din aceste fragmente se introduc într-un trocar special (prevăzut cu un mandren), fie prin aspirare

cu o seringă, fie cu ajutorul unei pense fine. Se recomandă să utilizăm întotdeauna aceeaşi cantitate de ţesut tumoral pentru grefare. Trocarul astfel încărcat se introduce sub pielea unui animal sănătos. Cu ajutorul mandrenului, fragmentul respectiv e împins afară din trocar în ţesutul celular subcutanat şi plasat cît mai departe de locul puncţional (sau al unei mici incizii). După retragerea trocarului, orificiul plăgii se închide cu o picătură de colodiu sau o agrafă. Dacă orificiul de pătrundere în piele e mic se poate lăsa plaga ca atare, ea vindecîndu-se foarte rapid (per primam).

Experienţa 2. Transplantarea prin suspensie: după extirpare, tumora e plasată într-un mojar steril în care este fragmentată şi triturată. Astfel pregătit ţesutul este trecut printr-o sită şi suspendat în soluţie clorurosodică izotonică sterilă în proporţie de 1/1o. Din această suspensie o,2-o,5 ml se inoculează unui animal sănătos, subcutanat, intramuscular sau intraperitoneal.

In general, atît printr-o metodă cît şi prin cealaltă, în funcţie de mărimea tumorii utilizate se pot grefa mai mulţi şobolani sănătoşi (5,8, 1o etc.).Nu se va folosi niciodată pentru transplantare ţesutul necrozat pe care unele tumori mai dezvoltate îl prezintă întotdeauna.

Studiul fragmentului tumoral implantat sub pielea peretelui toracoabdominal a permis următoarele constatări.

O parte din celulele canceroase dispar, se produce apoi o reacţie vasculo-conjunctivă în jurul grefonului care ajunge la formarea unei noi strome hrănitoare datorită căreia celulele rămase se vor multiplica. In marea majoritate a cazurilor aspectul histologic al tumorii formate este identic cu al celei iniţiale; aceasta indică caracterul indelebil, ireversibil al transformărilor celulelor neoplazice. Excepţional un epiteliom grefat s-a putut transforma în sarcom,dar malignitatea a persistat. In ansamblu,repetarea grefelor tinde a da o dediferenţiere histologică, o creştere a virulenţei şi o diminuare a apărării imunitare.

Capitolul XVIII

TEHNICI UZUALE IN MEDICINA EXPERIMENTALA

Pentru efectuarea experiențelor pe animale, se utilizează o serie de tehnici, asemănătoare tehnicilor din clinica umană. Inainte de executarea unei tehnici, animalele trebuiesc imobilizate în poziția cea mai potrivită scopului urmărit.

Contenția și imobilizarea animalelor se poate realiza manual sau cu ajutorul unor aparate speciale.

Redăm cele mai folosite tehnici uzuale, în medicina experimentală .

1. Injecțiile. In cazul efectuării injecției, în condițiile experimentului cronic, se iau în prealabil toate măsurile necesare de asepsie: material steril, epilarea și asepsia regiunii unde se face injecția.

Căile de administrare sînt acelea cunoscute din clinica umană : intradermică, subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intrarahidiană, intracardiacă, intraperitoneală etc. Locul de elecție pentru efectuarea acestor injecții diferă de la animal la animal, tehnica fiind aceeași ca la om.

Injecția subcutană. La broască se face în sacul limfatic dorsal sau ventral care se găsește sub tegumentele regiunii dorsale și ventrale. Pentru ca soluția să fie reținută și absorbită, acul seringii se introduce întîi prin mușchii posteriori sau anteriori ai coapsei și apoi în sacii limfatici.

La animalele cu sînge cald, substanța se introduce sub pielea de la spate, sub cea de pe abdomen sau de la ceafă.

Injectarea intradermică se face pe flancuri sau abdomen. Se fixează pielea cu două degete, inocularea se face intradermic cu un ac foarte fin. La locul inoculării se va produce o mică bulă.

Injecția intramusculară se face în masele musculare (obișnuit în mușchii fesieri) ai corpului, evitînd vasele sanguine și nervii.

Injecția intravenoasă. Pentru efectuarea acestor injecții se indică regiuni diferite după specia animalului.

Pentru punerea în evidenţă a vaselor, regiunile păroase se tund sau se smulge părul de pe ele, după care se fricţionează cu alcool, xilol, eter. La şoarece şi şobolan se poate introduce codiţa în apă caldă.

Injecţia intravenoasă la şoarece şi şobolan se face în venele cozii. După imobilizarea animalului şi punerea în evidenţă a vaselor de la acest nivel se face injectarea folosind ace fine cu bizoul scurt.

Pentru a recolta sînge de la aceste animale, se mai poate secţiona cu foarfecele vîrful codiţei după care se va masa uşor codiţa de la bază spre vîrf.

Un alt mijloc de recoltare a sîngelui la şoarece şi şobolan constă în puncţia sinusului venos retroorbitar (tehnica N o l l e r). Tehnica este următoarea : cu o pipetă Pasteur se pătrunde la nivelul unghiului intern al ochiului între globul ocular şi peretele osos, pînă în mijlocul posterior al orbitei ; se perforează aponevroza pătrunzînd în sinusul retroorbitar.

La cobai injectarea intravenoasă se face în vena jugulară externă sau în femurală. Aceste vase se pun în evidenţă pe cale chirurgicală. După imobilizarea animalului se face anestezia locală a regiunii anterioare a gîtului sau a coapsei cu soluţie de novocaină 1 %. După incizia pielii, jugulara externă se va găsi sub aponevroza cervicală superficială deasupra muşchiului sterno-cleido-mastoidian. Vena femurală se va descoperi în regiunea posterioară a coapsei. După injectare, buzele plăgii se vor sutura , sau se vor pune agrafe.

La cîine locul de elecţie pentru injectarea intravenoasă este la nivelul gambei în safena externă. Pentru a pune în evidenţă acest vas se va aplica un garou la cîţiva cm,deasupra articulaţiei genunchiului vena reliefîndu-se foarte bine pe faţa externă a acestei regiuni. Injecarea intravenoasă se mai poate face de asemeni şi în vena cefalică antebrahială.

Injecţia intravenoasă la păsări se face în vena axilară care se găseşte pe faţa internă a aripei.

Injecţia intracardiacă. Această cale se foloseşte mai ales la cobai şi iepuri. Tehnica este următoarea: se reperează cu degetul şocul apexian, după care se introduce acul perpendicular la nivelul

spaţiului al IV-lea intercostal sting la 1 cm depărtare de linia mediană şi pe marginea superioară a articulaţiei condrosternale a coastei a V-a. Pătrunderea acului în cord este indicată de mişcările acului, sincrone cu bătăile inimii şi de apariţia singelui.

Injecţia intraperitoneală se face la o distanţă de 1-3 cm deasupra simfizei pubiene la 1/2 liniei albe. Animalele mici se ţin în timpul injectării cu capul şi toracele mai jos pentru a evita rănirea viscerelor abdominale. Se pliază pielea de pe abdomen, se introduce acul orizontal la baza pliului, apoi se îndreaptă vertical şi se apasă pînă ce avem senzaţia că am trecut de o rezistenţă, care este peritoneul. Intr-un alt procedeu se perforează cu acul dintr-o parte în alta, un pliu gros, făcut din părţile moi ale abdomenului care prind în ele şi peritoneul apoi se retrage acul pînă rămîne în cavitatea peritoneală.

2. Sondajul gastric. Pentru administrarea la animale a anumitor substanţe se foloseşte în afară de calea parenterală şi calea orală, utilizînd sonde din metal sau din cauciuc.

Sondajul gastric se efectuează astfel:

La şobolan : Se imobilizează animalul prinzîndu-l cu grijă de ceafă şi i se introduce cu atenţie sonda în gură, apoi în esofag evitînd pătrunderea ei în trahee.

3. Inregistrarea presiunii arteriale. Presiunea arterială se înregistrează de obicei la nivelul arterei carotide primitive. Mai rar se face la nivelul altor vase: artera femurală, artera abdominală, artera pulmonară etc. Pentru înregistrarea presiunii la nivelul arterei carotide primitive se poate utiliza metoda sîngerîndă sau metoda nesîngerîndă.

Inregistrarea presiunii arteriale prin metoda sîngerîndă. După ce animalul a fost fixat pe masa de experienţă şi anesteziat, se descoperă pachetul vasculo-nervos al gîtului din care se izolează artera carotidă primitivă pe o distanţă de cîţiva cm (5-6 cm). După ce a fost izolată, se ligatureează extremitatea cefalică, iar extremitatea opusă se pensează cu o pensă arterială. Etapa următoare constă în efectuarea unei mici butoniere în acest segment de carotidă prin care se va introduce o canulă arterială în lumenul vasului, ce va fi pusă în legătură cu manometrul L u d w i g printr-un

tub de cauciuc umplut cu soluție anticoagulantă ; curba înregistrată pe cilindrul înscriitor va indica presiunea sanguină maximă şi minimă.

Pentru înscrierea presiunii arteriale pe cale nesîngerîndă animalul trebuie pregătit în prealabil printr-o intervenție chirurgicală ce constă în tunelizarea carotidei primitive. Tehnica intervenției este următoarea: în primul timp al operației se fac două incizii paralele la nivelul pielii regiunii anterioare a gîtului şi se descoperă carotida primitivă care se izolează din pachetul vasculo-nervos pe o distanță de 5-6 cm. In al doilea timp se trece la tunelizarea arterei. Carotida este adusă sub lamboul de piele, marginile acestui lambou sînt suturate sub arteră, astfel că în jurul carotidei se crează un manşon de piele.

După vindecarea plăgii şi cedarea edemului postoperator (aproximativ 3 săptămîni) se poate determina în experiment cronic presiunea arterială folosindu-se un dispozitiv asemănător celui utilizat la om. Pentru aceasta se aplică în jurul carotidei un manşon de cauciuc de dimensiuni adecvate care se pune în legătură cu un manometru. Se introduce aer în manşonul de cauciuc pînă cînd oscilațiile pulsului nu mai sînt transmise la acul manometrului. Indicațiile date de manometru în momentul înregistrării oscilațiilor ne arată valoarea maximă a presiunii arteriale.

4. Inregistrarea respirației. Pneumografia. Una din tehnicile uzuale utilizate în cercetările de medicină experimentală este înregistrarea variațiilor amplitudinei, frecvenței şi ritmului mişcărilor respiratorii.

Pneumografia se poate realiza prin mai multe metode:

1. Inscrierea mişcărilor cutiei toracice.
2. Inscrierea oscilațiilor tensiunii aerului intratraheal.
3. Inscrierea variațiilor tensiunii intratoracice (prin esofag).

1. Pentru înregistrarea respirației prin înscrierea mişcărilor cutiei toracice, se utilizează un pneumograf care se aplică pe toracele animalului la nivelul coastei IV-V. Pneumograful (aparatul receptor) este pus în legătură prin intermediul unui tub de cauciuc cu un aparat înregistrator (capsula înscriitoare M a r e y)

şi un kimograf pe care se vor înregistra variaţiile transmise de la aparatul receptor.

Acesta este procedeul cel mai simplu şi mai răspîndit de înregistrare a modificărilor respiratorii. Metoda are însă unele desavantagii : orice mişcare a animalului, se înregistrează şi ea pe pneumogramă -de asemenea în cazul deplasării pneumografului de pe torace se pot provoca modificări de amplitudini nereale.

Pentru a evita aceste neajunsuri, se utilizează metoda mai complexă, a înscrierii oscilaţiilor tensiunii aerului intratraheal. Pentru utilizarea acestei metode, este necesar ca în prealabil să se efectueze o traheotomie şi să se introducă o canulă traheală care va fi pusă în legătură cu capsula înscriitoare.

O altă variantă a acestei metode mai simplă de executat şi care se poate utiliza în special la animalele mici, constă în introducerea unui tub din sticlă în T în una din nările animalului şi care este pus în legătură cu sistemul de înscriere. Se recomandă anestezierea mucoasei nazale înainte de introducerea tubului.

In cazul cînd vrem să înscriem grafic mişcările respiratorii, prin înscrierea variaţiilor tensiunii intratoracice se introduce în esofag, fie prin gură, fie printr-o prealabilă esofagotomie, un balon de cauciuc, ce va comunica cu capsula înscriitoare.

5. <u>Inregistrarea funcţiei motorii a stomacului</u>

Inregistrarea grafică a contracţiilor stomacului poate fi urmărită în experiment acut sau cronic.

In cazul cînd se lucrează în experiment acut, animalul este fixat pe masa de operaţie şi se practică sub narcoză o incizie xifo-ombilicală. La nivelul stomacului se ligaturează cardia şi se trece un fir gros de susţinere în jurul pilorului. Printr-o breşă practicată în peretele anterior al duodenului se introduce o canulă de sticlă prevăzută la capătul distal cu un balon de cauciuc. Canula este în continuare introdusă prin pilor pînă în stomac. Balonul de cauciuc este umplut fie cu apă,, fie cu aer şi este pus în legătură cu o biuretă umplută cu apă. Inălţimea coloanei de apă va fi la 10-15 cm deasupra abdomenului animalului.

Inregistrarea se face prin conectarea biuretei la o capsulă Marey.

Pentru cercetarea (înregistrarea motilităţii gastrice în experiment cronic se pot folosi mai multe metode :

1. Inregistrarea contracţiilor gastrice prin sondă trans-esofagiană.

2. Inregistrarea contracţiilor gastrice prin fistulă gastrică.

3. Inregistrarea contracţiilor gastrice la nivelul micului stomac Pavlov.

Sistemul de înregistrare şi metoda de înregistrare este aceeaşi ca şi în experimentul acut.

6. Pletismografia. Metoda constă în înregistrarea modificărilor de volum ale diverselor organe sau segmente de organe. Aceste modificări reprezintă de fapt variaţii ale conţinutului în sînge ale organului respectiv. Deci înregistrarea pletismografiei pune în evidenţă expansiunile volumului organului ce sînt sincrone cu frecvenţa bătăilor cardiace.

In mod curent se face pletismografia splinei şi rinichiului; mai rar a cordului şi a plămînului.

Inregistrarea volumului unui organ se face numai în experiment acut.

După anestezierea animalului se descoperă organul respectiv care se aplică pe una din valvele oncografului. Se închid cu atenţie valvulele pentru a evita lezarea organului sau a pediculului vascular, după care oncograful se conectează la sistemul de înregistrare.

7. Termometria. Pentru luarea temperaturii se folosesc termometre speciale de animale,care sînt drepte sau uşor cudate la extremitatea unde se află rezervorul. Animalul este ţinut în decubit lateral sau dorsal, se introduce termometrul în rect cu atenţie pe o distanţă mică ce variază de la specie la specie. Se ţine cîteva minute după care se extrage uşor şi se citeşte.

8. Distrugerea masei cerebrale, a măduvei şi a emisferelor cerebrale la broască

Se imobilizează broasca în mîna stîngă cu capul flectat. Cu mîna dreaptă cu un ac lung se caută înapoia craniului pe linia mediană o depresiune, situată la distanţă egală de cele două timpa-

ne. Se înfundă acul în această depresiune îndreptîndu-l spre interiorul cutiei craniene şi se distruge masa cerebrală prin rotirea acului. Pentru distrugerea măduvei se procedează astfel: după introducerea acului în depresiunea de care am vorbit mai sus, se înfinge acul în sens caudal în canalul rahidian pînă la extremitatea canalului. Se înfundă acul de cîteva ori în acest canal pînă cînd măduva este distrusă complet.

In cazul în care distrugerea măduvei a fost completă reacţiile reflexe ale membrelor sînt abolite.

9. Electrocardiografia

Pentru efectuarea electrocardiogramei la animale se folosesc în general electrozi aciculari implantaţi sub tegumente. Se pot folosi şi electrozi obişnuiţi mai ales cînd se lucrează pe cîini. Curenţii de acţiune sînt culeşi atît prin derivaţiile obişnuite bipolare, cît şi prin derivaţiile unipolare ale membrelor şi precordiale. In cazul cînd se lucrează pe toracele deschis, curenţii pot fi culeşi şi prin plasarea electrozilor direct pe cord.

Electrocardiograma poate fi înregistrată atît la animale aflate în stare de veghe (cu condiţia unei rezoluţii musculare complete) - cîini, iepuri, cît şi la animale anesteziate - şobolani, cobai, iepuri, cîini. Animalul este fixat în decubit dorsal sau lateral în momentul efectuării electrocardiogramei.

10. Metode de anesteziere (tabel XXVIII)

Intervenţiile dureroase şi de lungă durată care se fac în medicina experimentală necesită o bună anestezie a animalelor. Intocmai ca şi în clinica umană în funcţie de locul unde se exercită acţiunea principală a anestezicului, anesteziile pot fi împărţite în două grupe: narcoza şi analgezia.

Narcoza se poate institui pe cale respiratorie şi intravenoasă, mai rar pe cale digestivă şi intraperitoneală.

Substanţe narcotice administrate pe cale respiratorie:

Eterul etilic produce o bună anestezie, determinînd o bună rezoluţie musculară. Este însă un iritant al căilor respiratorii superioare. Se administrează cu ajutorul unei măşti conice din metal sau carton ce conţine un tampon de vată îmbibat cu eter. La animalele mici (cobai, şobolani, şoareci) se mai poate administra punînd un

TABEL XXVIII

Anestezice generale la animale de laborator

Anestezicul	Cîine	Pisică	Iepure	Cobai	Sobolan	Soarece	Broască
Eter	prin inhalare	inhalare	inhalare	inhalare	inhalare	inhalare	inhalare
Cloroform	idem	idem	idem	idem	idem	idem	idem
Luminal sol. 10 %	intravenos o,1o/kg.corp	intraperitoneal o,1o/kg.c.	i.v.o,o5 o,1o/kg. corp	-	s.c.i.m. i.p.per os o,1o/kg.c.	s.c.i.m. i.p.per. os o,1o/ kg.corp	sac limfatic 1 ml.
Epivan sodic	o,7 ml/kg corp i.v. sol.1o %	-	-	-	i.p. 1 ml pe 1oo g sol.1 %	-	-
Cloraloză	i.v.o,1o-o,11 g/kg corp	i.p.o,1o/ kg.corp	i.p.i.v o,o8-o,1o kg.corp	i.p. o,og g/ kg.corp	-	-	-
Uretan sol. 10 %	i.v.i.p. 1,6 g/kg.c	i.p.i.m. 1,7 g/kg.c.	i.p.i.v. 1 g/kg.c.	i.p.1,75 g/kg.c.	i.m.i.p. 1,75 g/ kg.corp	i.m.i.p. 1,75 g/ kg.corp	sac limfatic o,5 ml
Cloralhidrat sol.10 %	i.p.o,o3 g/ kg.corp	-	i.p.o,2o g/kg.corp	-	-	-	sac limfatic o,25 ml
Morfină sol. 10 %	i.v.i.p. 1 cg/kg. corp	-	s.c.o,o5-o,1o g/ kg.corp.	s.c.i.p o,o1-o,o15 g/ kg.corp.	-	-	-

tampon de vată îmbibat în eter într-un vas închis de sticlă (exicator, borcan) în care este introdus animalul.

Pentru anestezierea broaştelor se poate pune eterul în apa în care stau.

Cloroformul produce o bună rezoluţie musculară, scade însă tensiunea arterială. Cîinele este foarte sensibil la acţiunea cloroformului putîndu-se declanşa o sincopă primitivă respiratorie sau cardiacă. Modul de administrare este asemănător eterului.

Substanţe narcotice administrate pe cale intravenoasă.

Cloraloza, este anestezicul cel mai utilizat în medicina experimentală. Calea de administrare este comodă; nu produce modificări respiratorii şi circulatorii; produce o anestezie bună şi de lungă durată.

Cloraloza se găseşte sub forma unei substanţe albe, cristaline, solubile în apă caldă. Se administrează în doză de o,1o-o,11 g/kg.corp. Efectul cloralozei apare imediat şi durează 3-4 ore.

Uretanul. Se găseşte sub formă de cristale lamelare foarte solubile în apă. Se administrează în doză de 1-1,5 g/kg.corp în soluţie 1o %. Se poate administra şi pe cale intraperitoneală. Nu modifică funcţiile vitale ale organismului.

Analgezia. După locul şi modalitatea prin care substanţa anestezică intră în contact cu fibra nervoasă se poate deosebi :

a) anestezia în suprafaţă ;

b) anestezia prin infiltrarea straturilor;

c) anestezia regională.

11. Respiraţia artificială

Tehnica cea mai folosită pentru respiraţia artificială la animal constă în efectuarea unei traheotomii în care se introduce o canulă ce se pune în legătură cu pompa S t a r l i n g .

Intervenţia pentru traheotomie se poate efectua atît sub anestezie generală cît şi cu anestezie locală. Se reperează marginea inferioară a cartilagiului cricoid şi se incizează median tegumentele de la acest nivel pe o distanţă de 3-4 cm. Se vor depărta muşchii longitudinali ai gîtului, după care, descoperind traheea se vor secţiona longitudinal 3-4 cartilagii traheale. In breşa for-

mată se va introduce canula trahealǎ.

Respirația artificială se mai poate efectua și prin intubare. Se deschide botul animalului care stă cu capul în hiperextensie și se introduce prin glotă canula M a y o ce se adaptează la pompa Starling.

Tehnici chirurgicale în medicina experimentală

In acest capitol sînt redate unele tehnici mai uzuale de medicină experimentală, necesare efectuării lucrărilor practice.

1. Descoperirea venei jugulare externe

După fixarea animalului pe masa de operație în decubit dorsal și anestezia sa, se face o incizie mediană în regiunea anterioară a gîtului pe o distanță de cîțiva cm (în funcție de mărimea animalului) pornind de la nivelul marginii inferioare a cartilagiului tiroidian. Cu ajutorul unei sonde canelate se separă, pe părțile laterale, țesutul celulo-grăsos de mușchi, pînă se găsește vena jugulară externă.

2. Descoperirea traheei și a pachetului vasculo-nervos al gîtului

Animalul de experiență este fixat pe masa de operație în decubit dorsal. După ce a fost anesteziat, se face o incizie cutanată pe linia mediană a regiunii anterioare a gîtului pe o distanță de 7-1o cm pornind de la marginea inferioară a cartilagiului tiroidian. După incizarea fasciei superficiale, se disociază pe linia mediană cei doi mușchi sterno-hioidieni, punîndu-se în evidență traheea. In continuare se disociază țesuturile lateral de trahee și se pătrunde în profunzime în interstițiul dintre mușchii sterno-mastoidian și sternohioidian. Prin tracționarea laterală a mușchiului sterno-mastoidian, se pune în evidență pachetul vasculo-nervos al gîtului format din artera carotidă primitivă, vena jugulară internă, trunchiul vagosimpatic. In fața pachetului vasculo-nervos coboară un filet nervos subțire ; este ramura descendentă a nervului hipoglos. Pentru separarea elementelor componente ale pachetului se incizează teaca în care sînt învelite.

3. Descoperirea arterei femurale

Animalul este fixat pe masa de operație în decubit dorsal și anesteziat. Artera femurală se descoperă în triunghiul femural. Se face o incizie cutanată pe linia care unește un punct situat în treimea internă a arcadei crurale, cu fața internă a articulației genunchiului; se incizează fascia superficială și se descoperă pachetul vasculo-nervos care cuprinde artera femurală și nervul crural. Se izolează artera cu ajutorul unui instrument bont.

4. Fistula glandei parotide la cîine (Fig.102,103)

Intervenția constă în exteriorizarea la suprafața pielii a orificiului canalului glandei parotide. Animalul se imobilizează pe masa de operație în decubit dorsal. Deoarece efectuarea anesteziei pe cale respiratorie este mai dificilă de realizat din cauza nivelului la care se execută operația, se recomandă anestezierea pe cale intravenoasă prin administrare de cloraloză sau uretan.

In primul timp al experienței prin răsfrîngerea buzei superioare pe degetele mîinii stîngi se va descoperi papila cu orificiul canalului, care se găsește în fața premolarului al III-lea pe un mic caroncul al mucoasei. Pentru a evita lezarea conductului în timpul intervenției se introduce prin orificiul canalului o sondă specială, subțire pe o distanță de 3-5 cm. In jurul orificiului canalului se conturează pe mucoasă cu vîrful bisturiului o rondelă cu diametrul de 8-10 mm. Se aplică pe marginile rondelei două fire de ață diametral opuse, care vor ajuta la exteriorizarea rondelei. Este foarte important să însemnăm diferit firul anterior de cel posterior, pentru a nu confunda marginea anterioară cu cea posterioară a rondelei cînd o vom exterioriza. După ce incizia mucoasei a fost adîncită pînă la submucoasă, se disecă canalul glandei parotide în profunzime pe o distanță de 4-5 cm.

Pentru a exterioriza papila canalului pe suprafața externă a obrazului, se face o mică secțiune a acestuia cu ajutorul bisturiului. Prin incizia făcută se introduce din exterior înspre cavitatea bucală o pensă hemostatică, cu care se vor prinde firele de ață fixate anterior pe rondelă. Se scoate sonda din canal, după care se retrage pensa împreună cu firele și cu rondela de mucoasă pe suprafața externă a obrazului. Este foarte important ca în cursul

acestei manevre, să nu se răsucească canalul; pentru aceasta trebuie să avem grijă ca firele aplicate pe rondelă să se găsească situate într-o direcţie opusă a celeia pe care o ocupau în condiţii normale în cavitatea bucală. In timpul doi al intervenţiei se excizează pielea obrazului în jurul canalului sub forma unei pîlnii corespunzătoare dimensiunilor rondelei. Mucoasa se sutureazá la piele prin 6-8 fire separate. Plaga mucoasei din cavitatea bucală se închide printr-un surjet cu fir subţire.

In primele zile după intervenţie animalul va primi numai lichide. Firele de aţă se vor scoate după 4-5 zile.

5. <u>Fistula gastrică</u> (Fig.Nr.105)

Intervenţia constă în introducerea unei canule în cavitatea gastrică.

Animalul este fixat pe masa de operaţie şi anesteziat. Intervenţia comportă mai mulţi timpi operatori.

- Incizia pielii şi a peretelui abdominal pe linia mediană, între apendicele xifoid şi ombilic.

- Incizia aponevrozei de-alungul liniei albe, şi depărtarea laterală a stratului celular adipos.

- Incizia peritoneului.

- Exteriorizarea stomacului, trăgînd uşor de marele epiplon şi izolarea lui cu comprese de tifon.

- Aplicarea unui fir în bursă pe faţa anterioară a stomacului în regiunea fundului, la 3-4 cm deasupra marii curburi, trecut numai prin stratul muscular. Se alege spaţiul cel mai larg dintre două vase sanguine care merg la stomac din vena şi artera gastrică. Bursa de formă eliptică va fi orientată paralel cu direcţia vaselor avînd diametrul mare de mărimea discului inferior al canulei.

- Incizia musculaturii stomacului şi a mucoasei în interiorul elipsei de-alungul axului ei longitudinal.

- Introducerea în stomac a două depărtătoare cu dinţi, ce menţin peretele gastric suspendat, astfel încît conţinutul gastric să nu pătrundă în plaga operatorie.

- Introducerea canulei metalice în breşa stomacului prin mişcări de înşurubare.

- Scoaterea depărtătoarelor şi strîngerea firului în bursă cît mai puternic în jurul bazei canulei.

- Aplicarea unui al doilea fir în bursă la 1 cm de primul şi strîngerea lui astfel încît să acopere şi să înfunde prima bursă.

- Imbrăcarea canulei deasupra celei de a doua burse, cu marginea liberă a marelui epiplon, pentru producerea unei coalescențe mai rapide între peretele gastric şi peritoneul parietal.

- Reintroducerea stomacului în cavitatea peritoneală.

- Inchiderea plăgii şi fixarea canulei în unghiul ei superior prin sutură în surjet cu fir subțire a peritoneului şi sutura cu fire groase a muşchilor abdominali şi a pielii.

- Pentru fixarea stomacului în peretele abdominal se recomandă înfăşurarea de tifon în jurul canulei între discul extern al canulei şi peretele abdominal timp de 24 ore.

Ingrijirea postoperatorie. Timp de 24 ore animalul nu primeşte nici alimente nici apă. In următoarele 5 zile numai apă şi lapte. In a 6-a zi se adaugă pîine înmuiată în lapte, iar în zilele următoare paralel cu mărirea cantității de hrană se trece treptat, la o alimentație obişnuită. Firele de la piele se scot la 4 zile din 2 în 2 iar la 8 zile restul de fire. Experiențele pot fi începute după cicatrizarea pielii, adică după aproximativ lo zile.

6. Extirparea glandei tiroide

Animalul fixat în decubit dorsal este supus anesteziei.

Se practică apoi o incizie cutanată lungă de 6-8 cm pe linia mediană a gîtului plecînd de la marginea inferioară a cartilagiului tiroid.

- Se îndepărtează lateral muşchii sterno-hioidieni şi se descoperă traheea şi artera carotidă.

- Sub cartilagiul tiroid şi puțin lateral se descoperă tiroida care are o culoare mai deschisă decît aceea a țesutului muscular.

- Se descoperă glandele paratiroide, se disecă, cu precauție şi se îndepărtează odată cu vasele ce vin la ele.

- Se aplică la ambii poli ai glandelor tiroide cîte un fir de ligatură la nivelul cărora glanda va fi în întregime rezecată.

- Se aplică fire sau agrafe la piele.

7. Extirparea glandelor suprarenale (Fig.104)

Animalul fixat în decubit dorsal este supus anesteziei generale.

-Laparatomie mediană pornind de la nivelul ombilicului.

- Pentru extirparea suprarenalei stîngi se îndepărtează ansele intestinale la dreapta şi în sus.

- Se palpează marginea superioară a rinichiului stîng; deasupra şi puţin în interior este situată suprarenala.

- Se deschide peritoneul şi se descoperă suprarenala.

- Se introduc sub ambii poli ai glandei fire cu ajutorul unui ac Dechamp şi se leagă imediat.

- Se secţionează între două ligaturi vena suprarenală care trece peste glandă sau puţin mai jos de corpul acesteia.

- Se extirpă glanda

- Extirparea suprarenalei drepte este mai dificilă de efectuat datorită vecinătăţii venei cave inferioare precum şi pentru faptul că rinichiul şi glanda fiind situate mai sus sînt acoperite în partea superioară de un lob hepatic.

- Se va secţiona ligamentul hepato-renal.

- Se disecă peritoneul de pe suprarenală.

- Se ligaturează vena suprahepatică.

- Se introduc sub ambii poli ai suprarenalei două fire cu ajutorul unui ac Dechamp şi se leagă.

- Se extirpă glanda

--Ingrijirea postoperatorie. Cîinele trebuie ţinut într-o cameră călduroasă; de asemenea este necesar să se administreze imediat după operaţie extras de suprarenală, soluţie de clorură de Na, etc.

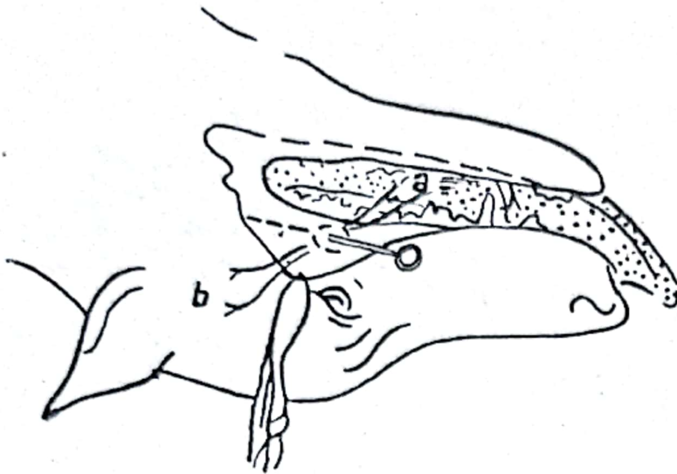


Fig. 102

Exteriorizarea canalului glandei parotide, O sondă mandren este introdusă în canal. Linia punctată conturează rondela de mucoasă din jurul orificiului canalului. Pe marginea superioară (a) și pe cea posterioară (b) se aplică două fire subțiri.

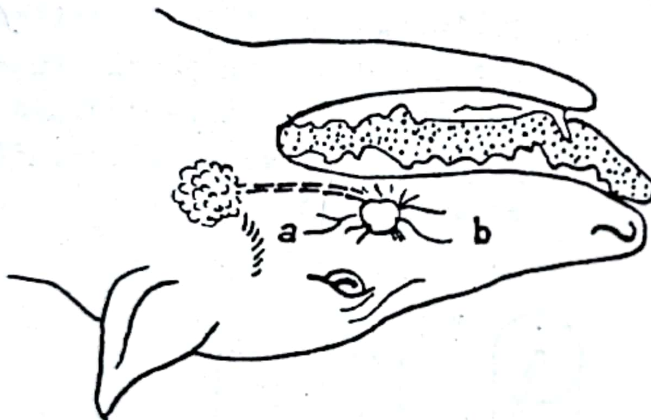


Fig. 103

Canalul glandei parotide a fost exteriorizat pe suprafața cutanată a obrazului. Se vede firul (a) ce se află acum caudal pe cînd firul (b) privește înainte.

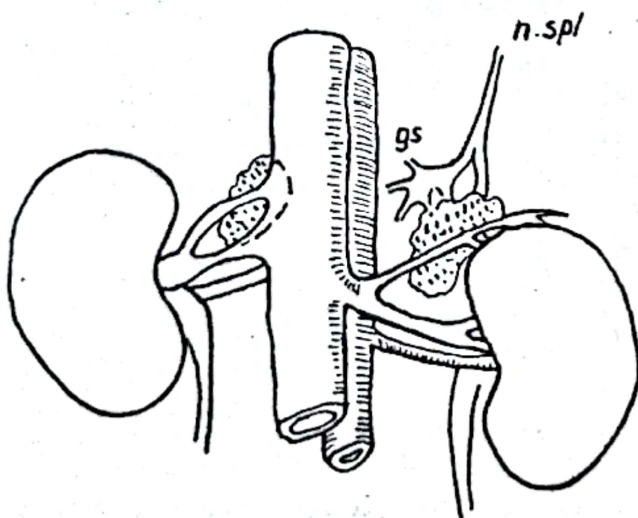


Fig. 104

Dispoziția topografică a suprarenalelor. Suprarenala dreaptă este acoperită parțial de vena cavă inferioară.

Gs=Ganglioni simpatici și semilunari.

n.Spl = Nervul splanchnic

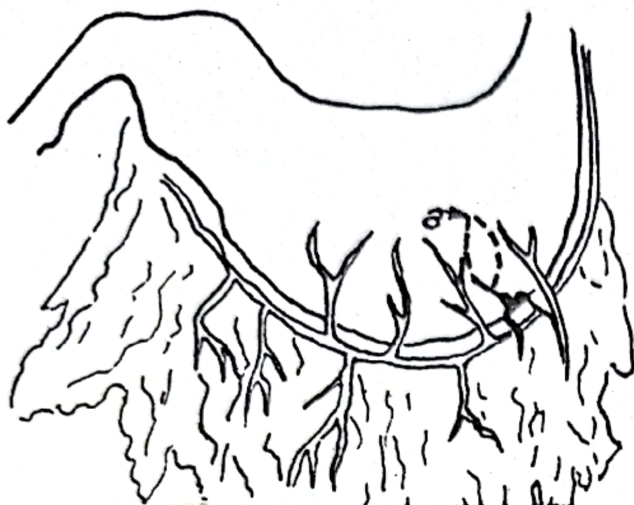


Fig. 105
Fistulă gastrică. a. Aplicarea firului în bursă.

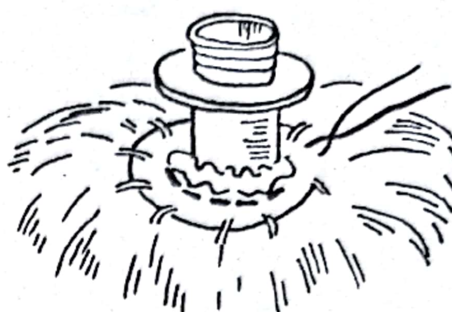


Fig. 106
Aplicarea celui de al doilea fir în bursă, în jurul canulei, prin strîngerea căruia prima sutură va fi înfundată și acoperită.

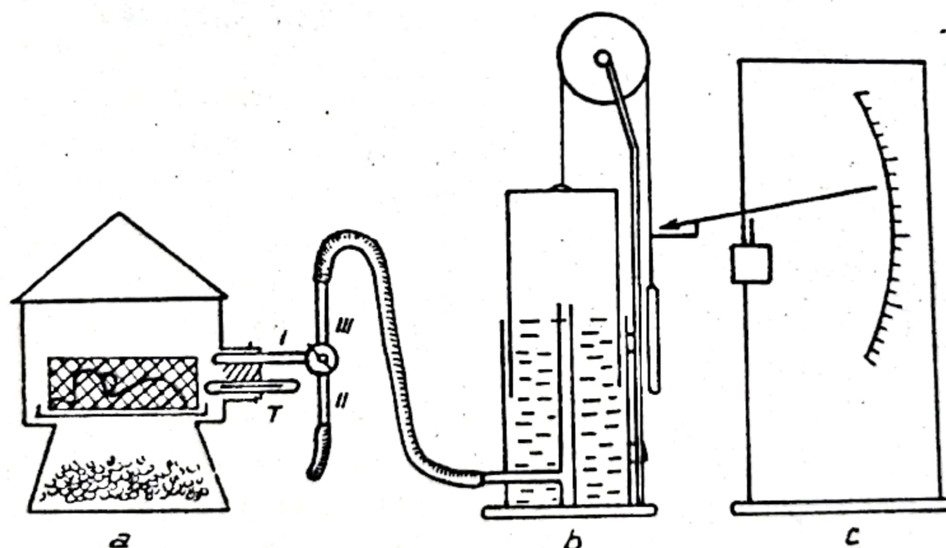


Fig. 107 – Aparatul pentru determinarea metabolismului bazal la animale mici (după Negoescu):
a- exicator; b- spirometru; c- cadran de citire a consumului de oxigen.

Capitolul XIX

UNELE CONSTANTE SANGUINE ŞI FUNCŢIONALE

(valori medii)

A. SÎNGE

1. Hemograma :

Hemoglobina la bărbat : 16 ± 2 g% ; la femeie : 14 ± 2 g%.
Hematocrit la bărbat : 47% ± 2 ; la femeie : 42% ± 5.
Hematii la bărbat: 5.000.000/mm^3; la femeie : 4.500.000/mm^3.

HEM	28 - 33 µµg
CHEM	32 - 34 %
VEM	80 - 90 µ^3
Reticulocite	0,5 - 1,5 %
Leucocite	4.000 - 8.000/mm^3
Neutrofile nesegmentate	0 - 3 %
Neutrofile segmentate	60 - 70 %
Eozinofile	1 - 3 %
Bazofile	0,5 %
Limfocite	25 - 30 %
Monocite	4 - 8 %

2. Teste de hemostază :

Timpul de coagulare	7 - 12 minute
Timpul de sîngerare	2 - 4 minute
Timpul Howell	2 - 3 minute
Timpul Quick	10 - 18 secunde
Indice de protrombină	80 - 100 %
Trombocite	150.000 - 300.000/mm^3

3. Explorări metabolice

a. Metabolismul proteic :

Proteine totale	6 - 8 g/100 ml plasmă
Albumine	57 % ± 5 din proteinele totale
α_1 globuline	4 % ± 1,5 din proteinele totale
α_2 globuline	8 % ± 3 din proteinele totale

β globuline 12 % ± 3 din proteinele totale
γ globuline 16 % ± 4 din proteinele totale
Fibrinogen : 200-400 mg% (gravimetric); 210-280 mg%(colorimetric)
Tymol 0 - 4 unități M.L.
Gross - limita reversibilă 1,5 ml; limita ireversibilă 2,5 ml.
Reacția Kunkel cu sulfat de Zn 2 - 8 unități M.L.
VSH la bărbat : 1 h = 3 - 7 mm; la femeie : 1 h = 4 - 12 mm
2 h = 6- 12 mm; 2 h = 8 - 18 mm

b. Metabolismul glucidic

Glicemia (Hagedorn Jensen) 80 - 120 mg %
(orto-toluidină) 60 - 100 mg %
Acetona - copii 1-3 ani = 1,2 mg %: 10-15 ani = 0,9 mg %
- adulți = 0,29 mg %

c. Metabolismul lipidic

Lipide totale	500 - 800 mg %
Colesterol total	200 - 250 mg %
Colesterol liber	60 - 70 mg %
Colesterol esterificat	120 - 140 mg %

Trigliceride: 150 mg %; 150-200 mg% suspect; peste 200 mg% patol.

Fosfolipide	150 - 250 mg %
Acizi grași liberi	
- metoda Dole	375-700 µEq/l ; 9,5-18 mg %
- metoda Duncombe	420-520 µEq/l ;10,6-13,9 mg %

d. Ionograma

Sodiu (Na^+)	135 - 145 mEq/l	310 - 356 mg %
Potasiu (K^+)	4,1 - 5,2 mEq/l	16 - 20 mg %
Clor (Cl^-)	98 - 106 mEq/l	330 - 380 mg Cl %
Calciu total		
- sugar	4,7 - 6 mEq/l	9,5 - 12 mg %
- copil	5 - 6 mEq/l	10 - 12 mg %
- adult	4,5 - 5,5 mEq/l	9 - 11 mg %
Calciu (Ca^{++})	2,1 - 2,6 mEq/l	4,2 - 5,2 mg %

Fosfor anorganic (P) nou născut = 4,5 - 7 mg P %
- copii sub 1 an = 4,5 - 6 mg P %
- adulți = 3,0 - 4,5 mg P %

Iod (I) = 3 - 8 gama %

Fier seric(Fe) la bărbat: 90-140 gama %; la femeie: 80-120 gama%.
Magneziu (Mg) 1,2 - 2,4 mEq/l ; 1,8 - 2,9 mg %

3. Echilibrul acido-bazic

ASTRUP

Rezerva alcalină (RA) :	prematur = 35-45 vol CO_2%	
	sugar = 40-50 " "	
	copil = 50-65 " "	
	adult = 50-55 " "	(27 mEq/l)
pH	7,38 - 7,42	
PCO_2	40 - 45 mm Hg	
SB Bicarbonat standard	20 - 24 mEq/l	
BB Bazele tampon	40 - 50 mEq/l	
EB Bazele exces	- 2 la + 2 mEq/l	la copil -3 +3
AB Bicarbonatul actual	20 - 24 mEq/l	
CO_2 total	25 - 27 mEq/l	

4. Enzime serice

Transaminaza glutamico-oxalacetică (GOT) pînă la 12 mU/ml
Transaminaza glutamico-piruvică (GPT) pînă la 10 mU/ml
Fosfataza alcalină : copii= 6-16 u Bodanski; adulţi= 1-4 u Bod.
Fosfataza acidă 0,1 - 0,9 U Bodanski
Amilazemia 16 - 32 UW
Lactat dehidrogenază (LDH) 120 - 240 mU/ml

5. Alte explorări sanguine

Bilirubina totală - nou născuţi la termen	5 mg %
- prematur	8 mg %
- adulţi	0 - 1 mg %
Bilirubina directă conjugată	0,25 mg %
Bilirubina indirectă	0 - 0,75 mg %
BSP	5 % (la 45 minute)
ASLO	160 - 200 U. Todd
Uree	20 - 50 mg %
Acid uric	2,5 - 4,5 mg %
Creatinina	0,4 - 1,3 mg %
Creatina	0,2 - 0,4 %

6. Clearence renale

Clearance creatinină endogenă 100 - 135 ml/minut
Clearance uree : la bărbat = 550-800 ml/m; femeie = 480-700 ml/m.
Clearance PAH 50 - 80 %
PSP la 15 minute 25 % ; la 60 minute 60 %

B. URINA

Reacţia pH	Acidă 4,8 - 6,8	Urobilinogen	Absent
Densitate	1018 - 1030	Urobilina	Absent
Proteine	Absent	Pigmenţi biliari	Absenţi
Glucoza	Absent	Săruri biliare	Absent
Corpi cetonici	Absent	Uree	20-35 g/24 ore

Creatinină-la bărbat: 1000-1800 mg/24 ore; femeie: 700-1500mg/24 ore.
Creatina-la bărbat: 150 mg/24 ore; femeie: 250 mg/24 ore.

Cloruri	143 - 214 mEq/l
Na	108 - 217 mEq/l
	170 mEq/24 ore
K	40 - 85 mEq/l
	25 - 100 mEq/24 h
Ca - sugari	10 - 140 mg/24 ore (0,25-3,5 mEq/24 ore).
- copii şi adulţi	100 - 400 mg/24 ore (2,5 - 10 mEq/24 ore).
Sediment	rare celule epiteliale, rare leucocite.

Testul Addis(eliminări/minut):

Hematii	< 1000
Leucocite	< 1000
Cilindri	< 3
Celule epiteliale	< 1000

C. LICHID CEFALORAHIDIAN (LCR).

Proteine (majoritatea albumine)	30 ± 10 mg %
Clorură de sodiu	700 ± 50 mg %
Glucoză	50 ± 10 mg %
Celule (limfocite)	0,5 - 3 elemente/mm^3

Presiune (manometru Claude) :

- în decubit	6 - 20 cm H_2O
- în poziţie şezîndă creşte cu	2 - 10 cm H_2O
- proba Queckenstedt (compresiune bilaterală a venelor jugulare) creste cu :	15 - 25 cm H_2O

D. ELECTROCARDIOGRAMA LA ADULT (ECG).

Ritm sinusal > de 50/minut sau < de 85/minut.
Interval P-R : 0,12 - 0,20 sec.
Unda P în derivațiile frontale :
- durata egală sau mai mică de 0,11 sec.
- amplitudinea în D_{II} mai mică de 2,5 mm.

în derivațiile precordiale :
- durata egală sau mai mică de 0,11 sec. în V_1
- amplitudinea în V_6 mai mică de 2 mm.

Complex QRS :
- AQRS de la -30° la + 90°
- Durata egală sau mai mică de 0,10 sec.
- Amplitudinea R în V_1 egală sau mai mică de 8 mm.
- Raport R/S în V_1 mai mic de 1
- Amplitudinea R în V_6 egală sau mai mică de 25 mm.
- Raport R/S în V_6 mai mare de 2.
- Indice Sokolov-Lyon (S_2 + R_5) egal sau mai mic de 40mm.

Segment S-T : izoelectric în derivațiile frontale si în precordiale.

Unda T : asimetrică în derivațiile frontale si pozitivă în derivațiile precordiale începînd din V_2.

Interval Q - T : de durată variabilă cu frecvența, de la 0,24-0,42 secunde.

E. ELECTROCARDIOGRAMA LA COPIL (ECG).

Ritm sinusal rapid > 80/minut pînă la 1 an ;
60-80/minut pînă la 14 ani.

Unda P : - durata de la 0,05 sec. la 0,08 sec.
- amplitudinea egală sau mai mică de 2 mm în D_{II}

Interval P-R 0,11 - 0,17 sec. variabil cu vîrsta şi frecvenţa.

Complex QRS : - ÂQRS = + 120° pînă în prima săptămînă
+ 100° pînă în prima lună
+ 65° pînă la 1 an
de la + 65° la + 70° între 1 an şi 16 ani
(patologic dacă R este mai mare decît S în V_1 după 5 ani).
durata între 0,06 - 0,10 sec (patologic dacă depăşeşte 0,09 sec. înainte de 5 ani sau 0,10 sec. după 5 ani).

Unda T : negativă în V_1 - V_4 pînă la 5 ani
negativă în V_1 - V_3 pînă la 10 ani
negativă în V_1 - V_2 pînă la 12 ani

F. TENSIUNEA ARTERIALA (în mm Hg)

	TA sistolică	TA diastolică
Copii : 0 - 1/2 ani	95 ± 15	52 ± 8
1/2 - 5 ani	85 ± 25	60 ± 10
5 - 10 ani	100 ± 20	58 ± 10
10 - 15 ani	115 ± 20	60 ± 10
Adulţi:	115 ± 25	65 ± 15

Formula pentru calcularea presiunii sistolice la adulţi :
Presiunea sistolică (Ps) = 100 + vîrsta (în ani)

Formula pentru calcularea presiunii diastolice la adulţi :
Presiunea diastolică (Pd) = Ps/2 + 10 pînă la 20 mm Hg.

G. DEBITUL CARDIAC

Metoda Fick directă — 5,5 - 5,6 l/minut
Metoda Liljestrand-Zander
(Pd x 100/Pm) x Fr — 4,4 - 4,5 l/minut

H. PRESIUNEA VENOASA

La plica cotului = 4 - 12 cm H_2O ; crește la efort, în ortostatism sau manevra Valsalva.

I. APARATUL RESPIRATOR

1. Volume pulmonare statice
   a)- Capacitatea vitală (CV) = 3500 - 5000 cm^3
   adult = 70 - 100 % din capacitatea vitală teoretică
   copil = 80 - 100 % din capacitatea vitală teoretică
   b)- Capacitatea reziduală funcțională (CRF) = 3000-3500 cm^3
   c)- Capcitatea inspiratorie (CI) = 2000 - 2800 cm^3(75% din CV).
   d)- Capacitatea pulmonară totală (CPT) = 4500-6500 cm^3
   reprezintă 80 - 85 % din CPT teoretică.
2. Debite ventilatorii
   a)- Debit ventilator/minut (DV)
   adult = 5 - 8 l/minut ; copil = 1,8 - 5 l/minut
   b)- Volum expirator maxim/secundă (VEMS)
   adult = 2500 - 4600 cm^3 (în medie 3600 cm^3)
   copil = 990 - 4150 cm^3 (în medie 2000 cm^3)
   c)- Indice Tiffeneau (VEMS x 100/CV)
   adult = 70 - 85 % ; copil = 82 %
   d)- Debit ventilator maxim sau capacitate respiratorie maximă (DRM) : adult-bărbați = 80-160 l/minut; femei = 60-120 l/m.
3. Probe farmacodinamice

Testul cu acetilcolină : VEMS scade cu 10 % față de valoarea inițială (în astm scade cu 20 - 50 %).

Testul cu alupent : VEMS creste cu 10 % față de valoarea inițială (în astm crește cu peste 20 %).

4. Teste alveolo-capilare
   Echivalent respirator al O_2 = 2,5 - 2,8 l/100 ml oxigen
   Coeficient de utilizare a O_2 = 38-48 ml/l aer.

B I B L I O G R A F I E

1. Academia de ştiinţe medicale: Metode de laborator de uz curent. Ed.Medicală Bucureşti, 1975.
2. Alteraş I : - Metodele laboratorului clinic. Ed.Med.Buc.,1964.
3. Berceanu St.şi colab.: Hematologie clinică. Ed.Med.Buc.,1974.
4. Barbu R. : Fiziopatologie. Ed.Didactică şi pedagogică Bucureşti, 1975.
5. Cezma Mihale: Vademecum de constante biologice şi explorări funcţionale uzuale. Litografia I.M.F.Iaşi,1978.
6. Danciu I., Fetiade R. : Explorări funcţionale. Ed.Didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1971.
7. Fattarusso V.,Ritter O : Atlas d'electrocardiografie (Ed.VI-e) Masson et C^{ie} Paris 1968.
8. Giarmăneanu M., Rosieanu S.: Pediatrie de urgenţă. Ed.Medicală Bucureşti, 1969.
9. Girard P., Pellet H. : Medicine expèrimentale. Ed.Masson Paris 1967.
10. Gitter A., Heilmeyer L. : Manual de probe funcţionale clinice Ed.Med.Bucureşti, 1961.
11. Hărăguş S. : Practica consultaţiilor medicale de ambulatoriu. Ed.Med.Bucureşti, 1971.
12. Haulică I., Cărare M., Rotaru C. : Lucrări practice de fiziologie. Litografia I.M.F.Iaşi, 1978.
13. Lecoq E. : Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique. Ed.Doin-Deren et C^{ie} Paris,1967.
14. Lesquesne M., Hagille D. : Elèments de pathologie mèdicale. Ed.Flammarion Paris, 1976.
15. Manta I. şi colab. : Metode biochimice în laboratorul clinic. Ed.Dacia Cluj-Napoca, 1976.
16. Mincu I., Hîncu M. : Lipidologie clinică. Dislipidemiile. Ed.Med.Bucureşti, 1976.
17. Mincu I., Ionescu-Tîrgovişte C.: Echilibrul acidobazic. Ed. Ştiinţifică şi enciclopedică Bucureşti, 1978.

18. Nițulescu J. : Patologie generală. Ed.UNBR Iași, 1948.
19. Popescu G., Păun R. : Bolile alergice. Ed.Medicală,București, 1977.
20. Serban F., Busuioc A., Cernătescu D., Dumbravă E., Gheorghiță N., Pavel M., Iacobovici A., Bazgan L., Jerca L. : Biochimie medicală, lucrări practice. Litografia I.M.F.Iași, 1975.
21. Scripcaru Georgeta : Electrocardiograma. Litografia I.M.F.Iași, 1978.
22. Sneer A.: Contribuții experimentale la studiul edemului pulmonar acut neurogen. Dizertație. Litografia I.M.F. Iași, 1963.
23. Sneer A., Mira Palade, Marcela Dinu : Lucrări practice de Fiziopatologie. Litografia I.M.F.Iași, 1968.
24. Sneer A. : Curs de Fiziopatologie Generală vol.I. Litografia I.M.F.Iași, 1972.
25. Sneer A. : Curs de Fiziopatologie Generală vol.II. Imunopatologie. Litografia I.M.F.Iași, 1976.
26. Tacu V., Alexa Maria, Blum M., Capșa O., Cașetti M., Dascălu Maria, Dănăiță A., Dumitriu I., Dinu A., Năstasă V., Rucinschi S., Scoban Ileana, Strat Minodora, Tudor Gh. : Indreptar pentru externatul clinic - medicină internă. Litografia I.M.F.Iași, 1975.
27. Tănăsescu R. : Diagnosticul hematologic vol.I, II. Ed.Dacia Cluj-Napoca, 1974.
28. Teodorescu-Exarcu I. : Explorarea paraclinică. Ed.Medicală, București, 1970.
29. Teodorescu-Exarcu I. : Patologie biochimică. Ed.Med.București, 1974.
30. Tomuș I., Rozenfeld Eva, Suciu A., Ban V., Daniello R.: Lucrări practice de fiziopatologie generală. Litografia I.M.F.Cluj-Napoca, 1975.
31. Vîlcu Al. : Eritrocitul. Ed.Med.,București, 1977.

---oooOooo---

TABLA DE MATERII

—oooOooo—